

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



Evaluación de la técnica tomografía computarizada de 64 detectores (TCMD64) frente a la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (^{18}F FDG PET/TC) en el estudio clínico de pacientes con linfoma: estudio multicéntrico.

Begoña López-Botet Zulueta

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de medicina

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la técnica tomografía computarizada de 64 detectores (TCMD64) frente a la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (^{18}F FDG PET/TC) en el estudio clínico de pacientes con linfoma: estudio multicéntrico.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Begoña López-Botet Zulueta

DIRECTORES

Nieves Gómez León

Lourdes del Campo del Val

Alberto Alonso Burgos

Madrid, 2017

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis: Nieves Gómez León, sin cuyo apoyo y guía este trabajo no hubiera sido posible; Lourdes del Campo, por su valiosa orientación; y Alberto Alonso, por su ayuda en todos los detalles.

A Benjamín Pérez Villacastín, Villa, por alentarme constantemente a seguir adelante, por su gran apoyo y confianza.

A todas las personas del Servicio de Rayos del Hospital de la Princesa por contribuir con sus conocimientos y experiencia a mi formación como radióloga.

A mis compañeros de la Fundación Jiménez Díaz por crear un ambiente de trabajo que hace mucho más fácil el día a día.

A mis amigos que me han animado y comprendido de manera incondicional.

A mi familia por su cariño, estímulo y apoyo en este trabajo y en mi vida.

A todos aquellos que de alguna manera han contribuido para que este proyecto salga adelante.

Este trabajo ha sido financiado con un proyecto de investigación de la *Fundación de Investigación Sanitaria (FIS)* Nº PI11/01800 IP Nieves Gómez León del cual he sido coinvestigadora , y ha dado lugar a las siguientes comunicaciones y publicaciones:

- ECR 2016. Viena, 2-6 de marzo de 2016. Comparison between 18FDG-PET/CT and MDCT64 in detection of extranodal and bone marrow involvement in lymphoma staging. N. Gómez León, **B. López-Botet Zulueta**, L Del Campo, B. Cabeza, MÁ Pérez Sáenz, M. García-Esquinas.
- 33 Congreso Nacional de la SERAM. Bilbao, 19-22 de mayo de 2016. Estudio comparativo entre la TCMD64 y el 18FDG-PET/CT en el diagnóstico inicial de la afectación extranodal en el linfoma. **Begoña López-Botet Zulueta**, Nieves Gómez León, Lourdes Del Campo Del Val, María Ángeles Pérez Sáenz, Beatriz Cabezas Martínez, Marta García García-Esquinas.
- Multicenter comparison of contrast-enhanced FDG PET/CT and 64-slice multi-detector CT for initial staging and response evaluation at the end of treatment in patients with lymphoma. N Gómez León, R Delgado-Bolton, L del Campo del Val, B Cabezas, R Arranz, M García, J Cannata, S González Ortega, MA Pérez Sáez, **B López-Botet**, B Rodríguez-Vigil, M Mateo, P M Colletti, D Rubello, JL Carreras. *Clinical Nuclear Medicine*. Aceptada y pendiente de publicación.

RESUMEN

Introducción

Los linfomas son neoplasias clonales malignas caracterizadas por la proliferación de células que se originan en los tejidos linfoides. Forman un grupo heterogéneo con origen en células B, células T o células natural killer (NK). La incidencia en España es del 4% con 6000 nuevos casos diagnosticados cada año.

Es fundamental realizar una estadificación precisa y detallada de la enfermedad para seleccionar el tratamiento más adecuado y poder predecir el pronóstico. La estadificación se fundamenta en datos clínicos, analíticos, técnicas de imagen y biopsia de la lesión y de la médula ósea. Una vez finalizado el tratamiento es necesario evaluar la respuesta al mismo con criterios lo más objetivos y reproducibles posibles para determinar el manejo del paciente. Como técnicas diagnósticas principales a la hora de estudiar a los pacientes con linfoma disponemos de la tomografía computarizada (TC) y la ^{18}F FDG PET/TC. La TC aporta una excelente información anatómica y morfológica pero tiene una sensibilidad limitada en la valoración de infiltración de tejidos sin alteración estructural. La ^{18}F FDG PET/TC proporciona información metabólica adicional, lo que aumenta la sensibilidad y especificidad en la detección de infiltración tumoral de los tejidos.

Justificación del trabajo

Dada la escasez de estudios que comparen la precisión diagnóstica de la ^{18}F FDG PET/TC y de la TC de 64 detectores consideramos que son necesarios estudios con alto grado de evidencia científica que apoyen las decisiones en el manejo de los pacientes con linfoma, con el fin de mejorar la práctica clínica en nuestro medio.

Objetivo

Los objetivos principales del estudio son comparar la exactitud diagnóstica de la TCMD64 y la ^{18}F FDG PET/TC en el estudio de los pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (subtipos LDCGB y LF) tanto en el estadiaje inicial como en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico en el que se incluyeron de manera prospectiva 181 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de linfoma de Hodgkin y LNH subtipos LDCGB y LF. De forma aleatoria los pacientes se sometieron a una prueba de imagen diagnóstica, TCMD64 o ^{18}F FDG PET/TC según los protocolos empleados en la práctica clínica habitual, para establecer el estadiaje de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento.

Para facilitar la recogida de datos se diseñó una plataforma web en la que los investigadores participantes en el estudio introducían los datos clínicos-hematológicos y los resultados de las pruebas de imagen diagnóstica.

Análisis de las variables

Se analizó cada región anatómica susceptible de tener afectación por linfoma evaluando si presentaba alteraciones morfológicas en el caso de la TCMD64 o metabólicas en el de la ^{18}F FDG PET/TC. Se realizó la estadificación inicial según la clasificación de Ann Arbor. Para la evaluación de la respuesta se emplearon los criterios RECIST o PERCIST en cada una de las técnicas diagnósticas.

Análisis estadístico

Se evaluó la capacidad de las pruebas TCMD64 y ^{18}F FDG PET/TC para clasificar a los pacientes en el estudio inicial comparado con el estándar de referencia (estadio clínico inicial). De la misma manera se comparó la exactitud diagnóstica de cada una de las técnicas en la valoración de la respuesta final al tratamiento comparado con el grado clínico de respuesta según la clasificación de Lugano.

Para ello se calcularon índices de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y el acuerdo entre las dos técnicas diagnósticas (índice kappa). Se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

Resultados

En los tres años y medio que duró el período de inclusión se incluyó un total de 181 pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo ^{18}F FDG PET/TC (90 pacientes) o TCMD64 (91 pacientes). El análisis de las variables cuantitativas no mostró diferencias entre la rama de ^{18}F FDG PET/TC y la rama TCMD64. La distribución poblacional de los pacientes evidencia una correcta aleatorización para cada una de las pruebas diagnósticas.

En la estadificación inicial de los pacientes con linfoma la TCMD64 tuvo una S del 85-100% y una E del 92-100% y la ^{18}F FDG PET/TC una S del 98-100% y una E del 98-100%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas.

En la valoración de la respuesta al final del tratamiento según la clasificación de Lugano la TCMD64 tuvo una S del 17-83% y una E del 34-98% y la ^{18}F FDG PET/TC una S del 67-100% y una E del 88-100%.

En la detección de afectación extraganglionar la TCMD64 tuvo una S del 76% y una E del 74% y la ^{18}F FDG PET/TC una S del 89% y una E del 84%.

Conclusiones

1- Nuestro estudio muestra una excelente estadificación inicial con respecto al estándar de referencia mediante ambas pruebas de imagen, TCMD64 y ^{18}F FDG PET/TC en el estudio de los pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (subtipos: LBDCG y LF), por lo que pueden utilizarse indistintamente dependiendo de la disponibilidad en cada centro, en nuestro medio.

2. La ^{18}F FDG PET/TC es superior a la TCMD64 en el estudio de los pacientes con linfoma al final del tratamiento según el resultado final expresado en términos de respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC) y progresión de la enfermedad (PE).

3- La ^{18}F FDG PET/TC es superior a la TCMD64 en la detección de afectación extraganglionar, incluyendo la infiltración de la médula ósea. En nuestro medio la ^{18}F FDG PET/TC no debería sustituir a la BMO en la evaluación de los pacientes con linfoma pero podría constituir la técnica de elección para guiar la biopsia a la región más afectada.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	14
1.2 LINFOMAS	14
1.1.1. ESTADIFICACIÓN	16
1.1.2. SEGUIMIENTO	18
1.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	20
1.2.1. PRUEBAS DE IMAGEN	20
1.2.1.1. TC	20
1.2.1.2. ¹⁸ FDG PET	21
1.2.1.3. ¹⁸ FDG PET/TC	24
1.2.2. BMO	26
2. JUSTIFICACIÓN	28
3. HIPOTESIS	29
4. OBJETIVOS	31
5. MATERIAL Y MÉTODOS	33
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	33
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DEL ESTUDIO	34
5.3. VARIABLES DEL ESTUDIO	35
5.3.1. VARIABLES CLÍNICAS	35
5.3.2. VARIABLES DE INTERVENCIÓN	35
5.3.2.1. TCMD64	35
5.3.2.2. ¹⁸ FDG PET/TC	37
5.4. FUENTES DE INFORMACIÓN	44
5.5. DEFINICIÓN DEL PATRÓN ORO.	46

5.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
6.	RESULTADOS	49
6.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	49
6.2	ESTADIFICACIÓN INICIAL	54
6.2.1	TCMD64	54
6.2.2	¹⁸ FDG PET/TC	56
6.2.3	COMPARACIÓN DEL ESTADIO INICIAL ENTRE LAS DOS TÉCNICAS.	58
6.3	SEGUIMIENTO	58
6.4	RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO	59
6.4.1	TCMD64	59
6.4.2	¹⁸ FDG PET/TC	62
6.5	AFECCIÓN EXTRAGANGLIONAR	65
6.5.1	TCMD64	65
6.5.2	¹⁸ FDG PET/TC	65
6.6	AFECCIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA	67
6.6.1	TCMD64	67
6.6.2	¹⁸ FDG PET/TC	67
6.7	RESPUESTA FINAL EN LOS PACIENTES CON LH: TCMD64 VS ¹⁸ FDG PET/TC	69
6.8	VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR TCMD64	70
7.	DISCUSIÓN	73
7.1	ESTUDIO INICIAL: TCMD64 VS ¹⁸ FDG PET/TC	73
7.2	RESPUESTA AL TRATAMIENTO: TCMD64 VS ¹⁸ FDG PET/TC	75
7.3	AFECCIÓN EXTRAGANGLIONAR TCMD64 VS ¹⁸ FDG PET/TC	79
7.4	EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN AL FINAL DEL TRATAMIENTO: TCMD64 VS ¹⁸ FDG PET/TC	82

7.5	VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR TCMD64	83
7.6	OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	84
7.7	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	85
8.	CONCLUSIONES	88
9.	BIBLIOGRAFÍA	90
10.	ANEXOS	104

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DEFINICIÓN
AA	Ann Arbor.
BMO	Biopsia de médula ósea.
Civ	Contraste intravenoso.
E	Especificidad.
EX	Exactitud.
¹⁸ F	Flúor-18.
¹⁸ FDG	Fluor18-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa.
FN	Falso negativo.
FOV	Campo de visión, del inglés Field of view.
FP	Falso positivo.
IC	Intervalo de confianza.
ID	Número de identificación del paciente en el estudio.
k	Índice kappa de concordancia.
keV	Kiloelectronvoltios.
LH	Linfoma Hodgkin.
LNH	Linfoma no Hodgkin.
LDGCB	Linfoma difuso de célula grande B
LOR	Línea de respuesta, del inglés Line of response.
mA	Miliamperios.
mAs	Miliamperios por segundo.
MO	Médula ósea.
μ	Coefficiente de atenuación lineal.
NK	Células asesinas naturales, del inglés natural killer.
OMS	Organización mundial de la salud
p	Grado de significación estadística.

PET	Tomografía por emisión de positrones
PERCIST 1.0	Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos con PET y en inglés “Response Evaluation Criteria In Solid Tumours with PET version 1.0”
QT	Quimioterapia.
RECIST	Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos con PET y en inglés “Response Evaluation Criteria In Solid Tumours 1.0”
RC	Respuesta completa.
RM	Resonancia magnética.
RMCE	Resonancia magnética de cuerpo entero
RP	Respuesta parcial.
RT	Radioterapia.
S	Sensibilidad.
SP	Sangre periférica.
TC	Tomografía computarizada
TCMD64	Tomografía computarizada de 64 detectores
TEP	Tromboembolismo pulmonar
VN	Verdadero negativo.
VP	Verdadero positivo.
VPN	Valor predictivo negativo.
VPP	Valor predictivo positivo.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1 LINFOMAS

Los linfomas son neoplasias clonales malignas caracterizadas por la proliferación de células que se originan en los tejidos linfoides. Forman un grupo heterogéneo con origen en células B, células T o células natural killer (NK). En total la OMS distingue entre más de 50 tipos de linfoma.

En conjunto constituyen el 5-6% de todos los tumores malignos y suponen el 3% de la mortalidad por procesos oncológicos (1). La incidencia en España es del 4% con 6000 nuevos casos diagnosticados cada año (2).

Como factores de riesgo se han identificado situaciones de inmunodepresión como la infección por el VIH o el transplante de órganos, el efecto oncogénico de ciertos virus (Epstein Barr) y agentes medioambientales (químicos, radiaciones, fármacos) (3,4).

Los linfomas se clasifican en base a características histológicas, inmunohistoquímicas, citogenéticas, moleculares y clínicas. A lo largo de los años se han empleado diversas clasificaciones que se han ido integrando y complementando. Desde 1997 la OMS propone una clasificación que ha sido actualizada en 2001 y 2008, siendo revisada en 2016, y que es reconocida como de alto grado de precisión (5). Divide los linfomas en cuatro grandes grupos según el tipo celular entre neoplasias de células B maduras, neoplasias de células T y NK maduras, enfermedad de Hodgkin y enfermedad linfoproliferativa postrasplante (Tabla 1).

Los tres tipos de linfoma más frecuentes son la enfermedad de Hodgkin, el linfoma difuso B de células grandes y el linfoma folicular, que alcanzan el 80% de los casos (6).

Tabla 1. Clasificación de los linfomas según la OMS (5)

<p>NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS</p> <p>Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico bien diferenciado leucemia prolinfocítica</p> <p>Linfocitosis monoclonal de células B</p> <p>Leucemia prolinfocítica de células B</p> <p>Linfoma esplénico marginal</p> <p>Leucemia de células peludas</p> <p>Linfoma/leucemia esplénico, inclasificable</p> <p>Linfoma linfoplasmacítico</p> <p>Macroglobulinemia de Waldeström</p> <p>Gammapatía monoclonal de significado incierto, IgM</p> <p>Gammapatía monoclonal de significado incierto, IgG/A</p> <p>Mieloma</p> <p>Plasmocitoma óseo solitario</p> <p>Plasmocitoma extraóseo</p> <p>Enfermedad de depósito de inmunoglobulina monoclonal</p> <p>Linfoma de zona marginal extranodal (MALT)</p> <p>Linfoma de zona marginal nodal</p> <p>Linfoma folicular</p> <p>Linfoma folicular tipo pediátrico</p> <p>Linfoma de células B grandes con reordenamiento IRF4</p> <p>Linfoma cutáneo primario centrofolicular</p> <p>Linfoma de células del manto</p> <p>Linfoma de células B grandes difuso</p> <p>Granulomatosis linfomatoide</p> <p>Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico)</p> <p>Linfoma de células grandes intravascular</p> <p>Linfoma de células grandes B ALK+</p> <p>Linfoma plasmablastico</p> <p>Linfoma difuso de células grandes B asociado a HHV8</p> <p>Linfoma de Burkitt</p> <p>Linfoma de células B de alto grado</p> <p>Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico</p>
<p>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y NK MADURAS</p> <p>Leucemia prolinfocítica T</p> <p>Leucemia T de linfocitos grandes granulares</p> <p>Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK</p> <p>Leucemia de células NK agresiva</p> <p>Linfoma de células T sistémica de la infancia asociada a EBV</p> <p>Linfoma vacciniiforme-like</p> <p>Leucemia/linfoma T del adulto</p>

Linfoma extranodal NK/T (nasal) Linfoma de células T asociado a enteropatía Linfoma T intestinal epiteliotrópico monomórfico Alteración linfoproliferativa T indolente del tracto gastrointestinal Linfoma de células T hepatoesplénico Linfoma de células T paniculitis subcutánea Micosis fungoide Síndrome de Sézary Enfermedad linfoproliferativa de células T primaria cutánea CD30+ Linfoma de células T cutáneo primario (gamma-delta, CD8+ agresivo citotóxico epidermotrópico, CD4+ de células T pequeñas/medianas) Linfoma T periférico no especificado Linfoma de células T angioinmunoblástico Linfoma de células T folicular Linfoma anaplásico de células grandes, ALK+/- Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implantes mamarios
ENFERMEDAD DE HODGKIN Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico Linfoma de Hodgkin clásico Esclerosis nodular Celularidad mixta Rico en linfocitos Depleción linfoide
ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE Lesiones tempranas Hiperplasia plasmocítica PTLD infecciosa mononucleosis-like PTLD polimórfico PTLD monomórfico PTLD tipo linfoma de Hodgkin clásico PTLD hiperplasia folicular florida

1.1.1. ESTADIFICACIÓN

Una vez que se ha realizado el diagnóstico histológico de linfoma es esencial realizar una evaluación precisa de la extensión de la enfermedad que determinará el tratamiento y el pronóstico del paciente. La clasificación más empleada es la de Ann Arbor. La estadificación se basa en hallazgos clínicos, analíticos, técnicas de imagen y biopsia de la lesión y de la médula ósea.

Clasificación de Ann Arbor

Este esquema, implementado en 1971, modificado en 1989 (modificaciones de Cotswolds) y nuevamente revisado en 2014 (clasificación de Lugano), es aplicable tanto a la enfermedad de Hodgkin como a los linfomas no Hodgkin. Clasifica a los pacientes en cuatro estadios en base a la localización y distribución de la afectación tumoral y de los síntomas asociados con el linfoma (7).

Estadios clínicos

Estadio I: afectación de una sola región ganglionar, o afectación localizada de un solo órgano o localización extralinfática.

Estadio II: afectación de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma, o afectación localizada de un solo órgano o localización extralinfática (E) y su ganglio o ganglios regionales con o sin afectación de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.

Estadio III: afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma, que puede acompañarse también de afectación localizada de un órgano o localización extralinfática asociada (E), o de afectación de bazo (S) o ambas (E+S).

Estadio IV: afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar asociada, o afectación extralinfática aislada con afectación ganglionar a distancia. La afectación de médula ósea implica un estadio IV.

Síntomas A, B y E

Cada estado clínico debe subclasificarse en A y B dependiendo de la ausencia (A) o presencia (B) de síntomas generales definidos. Estos síntomas B son los siguientes.

- Pérdida de peso inexplicada de más del 10% del peso corporal habitual en los últimos seis meses a la primera consulta médica.

- Fiebre inexplicada con una temperatura superior a 38º de duración mayor a 2 semanas.
- Sudoración nocturna profusa

Síntomas E: afección única, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea.

Modificadores

Estas letras pueden ser añadidas a algunos estadios

A: ausencia de síntomas constitucionales

B: presencia de síntomas constitucionales

S: enfermedad diseminada al bazo (de "spleen")

E: usado si la enfermedad es extranodal (no en los ganglios linfáticos), o si la enfermedad se ha diseminado desde los ganglios linfáticos hacia el tejido adyacente

X: usada si la masa más grande es > 10 cm de tamaño o si el mediastino es más ancho que 1/3 del tórax en la radiografía de tórax

Según la clasificación de Lugano, lo más importante en la clasificación es determinar si estamos ante una enfermedad localizada (estadios I y II) o diseminada (estadios III y IV).

1.1.2. SEGUIMIENTO

Para la valoración de la respuesta al tratamiento se han empleado los criterios del grupo internacional de trabajo para valoración de la respuesta (International WorkingGroup response criteria) de 1999, los criterios PERCIST 1.0 (2009) y los criterios de Cheson (2007), más específicos para el estudio de los linfomas malignos.

Clasificación de Lugano (Tabla 2)

Esta clasificación se desarrolló entre los años 2011 y 2013 con el objetivo de simplificar y estandarizar la valoración y el informe postratamiento y de la respuesta. También introduce el papel de la ^{18}F FDG PET/TC en la estadificación y valoración de la respuesta al tratamiento (7,8).

Tabla 2. Clasificación de Lugano

Modalidad	Aplicación clínica	Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad estable/no respuesta	Progresión de la enfermedad
Al menos uno de:					
TC	Todos los linfomas	<u>Respuesta radiológica</u> Ganglios menores de 1,5 cm	Disminución mayor del 50% de las lesiones	Disminución menor del 50% de las lesiones	1. Adenopatía de nueva aparición o aumentada de tamaño
		Desaparición radiológica de enfermedad	diana	diana	2. Esplenomegalia 3. Nuevas lesiones no medibles 4. Recidiva de lesiones previas resueltas 5. Lesiones extranodales nuevas
^{18}F FDG PET/TC	Linfomas con avidéz por la FDG LH, LDCGB	<u>Respuesta metabólica</u> Puntuación de 1, 2 o 3 en localización nodal o extranodal con o sin masa residual	Puntuación 4 o 5 con captación disminuida con masa residual	Puntuación 4 o 5 sin cambios en la captación de FDG	Puntuación de 4 o 5 en lesión con aumento de la captación Lesión con avidéz por FDG de nueva aparición

1.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de linfoma se realiza en base a múltiples datos extraídos de la historia clínica y exploración física del paciente, del hemograma, y principalmente del estudio histológico e inmunohistoquímico del tejido afecto y de pruebas de citogenética. Se requiere de material suficiente obtenido mediante biopsia excisional de ganglio linfático o biopsia de tejido extraganglionar. Algunas lesiones pueden ser abordadas por biopsia percutánea con aguja gruesa con guía ecográfica o por TC.

Para valorar la extensión de la enfermedad son cada vez más imprescindibles las técnicas de imagen y el estudio de la médula ósea.

1.2.1. PRUEBAS DE IMAGEN

Dentro de las múltiples pruebas de imagen disponibles en nuestro medio, la radiografía simple y la ecografía no son útiles de entrada para realizar el estudio de extensión del linfoma y se emplean para el diagnóstico de posibles complicaciones o como guía para realizar biopsias con aguja gruesa.

Las técnicas más valiosas a la hora de valorar localización de la afectación del linfoma son la TC, la RM y la ¹⁸FDG PET/TC (9)

1.2.1.1. TC

Hasta hace unos años la tomografía computarizada (TC) ha sido la técnica diagnóstica de elección tanto para la estadificación inicial como en el seguimiento de estos pacientes y continúa siendo la más utilizada debido a su rapidez, amplia disponibilidad y excelente precisión anatómica (10). Además, ayuda a seleccionar la localización más apropiada para realizar biopsias (11) y permite guiar la realización de biopsias percutáneas (12,13). El protocolo habitual incluye una evaluación con contraste intravenoso del cuello, tórax, abdomen y pelvis

La TC detecta cambios morfológicos y de realce de contraste secundarios a la afectación tumoral en distintos órganos, siendo el criterio fundamental para determinar la afectación ganglionar y el tamaño de las adenopatías.

Los equipos TC multidetector (TCMD) tienen mejor resolución espacial, permiten realizar reconstrucciones en diferentes planos espaciales y optimizar la detección de ganglios aumentados de tamaño. En la actualidad disponemos de equipos TC con 64 detectores para utilización clínica, que han incrementado notablemente su precisión diagnóstica, fundamentalmente gracias a su gran resolución espacial, que alcanza los 0,4 mm.

La TC tiene sin embargo limitaciones considerables, sobre todo en la detección de infiltración neoplásica en ganglios y órganos de tamaño normal y en ciertas localizaciones anatómicas como la médula ósea, así como la incapacidad para diferenciar cambios reactivos benignos de afectación tumoral.

1.2.1.2. ^{18}F FDG PET

La utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodeoxiglucosa (^{18}F FDG) como trazador metabólico ha ido en aumento desde los años 90.

Se trata de una técnica de imagen tomográfica no invasiva que permite conocer la distribución espacial de un análogo de la glucosa, la 2-deoxi-D-glucosa, marcada con un isótopo radiactivo o radionúclido, el flúor-18 (emisor de positrones) mediante un tomógrafo PET, que detecta los fotones que se originan como consecuencia de la aniquilación de los positrones del ^{18}F . De esta forma es posible obtener imágenes del cuerpo completo que muestran con elevado contraste respecto al fondo -o captación normal- los tejidos que presentan un metabolismo acelerado de la glucosa, independientemente del tipo de tejido, órgano o estructura que se encuentre afectada.

Esta técnica proporciona importante información funcional al detectar cambios metabólicos en la utilización celular de la glucosa, haciendo posible determinar precozmente la existencia de cambios patológicos cuando la enfermedad aún no presenta alteraciones estructurales(14,15).

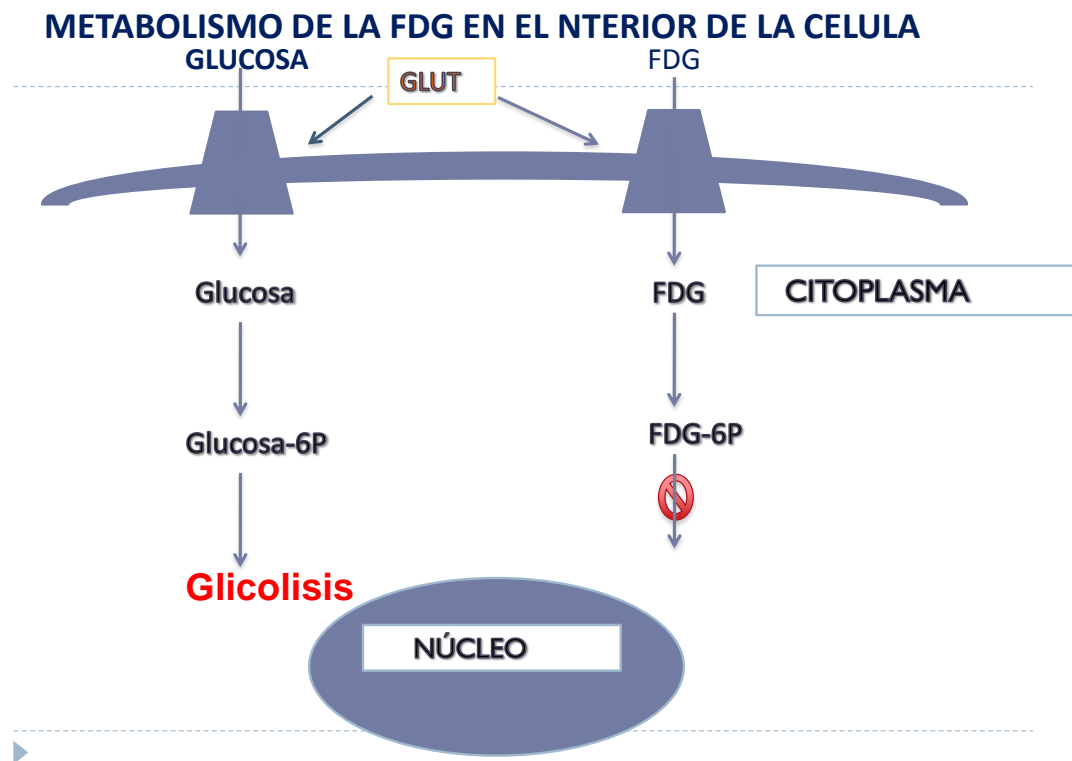
El isótopo radiactivo más frecuentemente utilizado es el flúor 18 o ^{18}F debido a su relativo largo semiperíodo, de casi 110 minutos, permitiendo su transporte a instalaciones lejanas al ciclotrón, que es el lugar donde se produce, y a su pequeña energía fotónica, de 511 keV, lo que hace más fácil su uso y proporciona una mayor resolución espacial. La glucosa es el agente biológico más utilizado. Se marca con el ^{18}F su carbono 2, obteniendo la ^{18}F -2-deoxi-D-glucosa, o ^{18}F FDG. En el laboratorio de radioquímica es donde se lleva a cabo el proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas con los productos obtenidos en el ciclotrón. El proceso de síntesis y marcaje ha de ser lo más rápido y automatizado posible para reducir el tiempo de exposición del personal a la radiación. Una vez administrado el radiofármaco a los pacientes, la distribución de la molécula marcada en el organismo se detecta mediante la cámara de positrones.

El valor de la ^{18}F FDG se basa en la importancia del metabolismo de la glucosa en el funcionamiento normal de las células y en su utilidad como indicador de enfermedad. Entre otras funciones, el metabolismo de la glucosa es esencial para el buen funcionamiento celular cerebral, aportando más del 95% del trifosfato de adenosina (ATP), es un protector del tejido isquémico en el que se encuentra en mayor concentración, y está incrementado de 19 a 25 veces en el tejido tumoral maligno con respecto a los tejidos sanos (16).

Tras su administración por vía endovenosa, la ^{18}F FDG pasa al sistema circulatorio y penetra en las células tumorales utilizando los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana

(GLUT). Una vez en el interior de la célula, las enzimas hexoquinasas la fosforilan y la convierten en FDG-6-P a partir de ahí, la FDG-6-P no sigue las vías metabólicas de glucolisis o síntesis de glucógeno de la glucosa y queda atrapada en la célula. Asimismo, el incremento de los transportadores de membrana y de las hexoquinasas, así como la escasa concentración de la enzima glucosa-6-fosfatasa en las células tumorales, provoca una intensa retención metabólica de la FDG-6-P en el interior de las células neoplásicas, produciéndose un alto contraste entre el tumor y el tejido sano circundante (Figura 1).

Figura 1. Esquema del metabolismo celular de la FDG



En este sentido entre los subtipos histológicos de linfoma que muestran en la literatura una afección por la ^{18}F FDG más constante están precisamente los tipos más prevalentes en la población: EH, LNHDGCB y LF de alto grado (17,18).

Sus principales limitaciones son la escasa información anatómica que aporta y la falta de especificidad de la captación de la ^{18}F FDG, aumentada también en determinados procesos inflamatorios, infecciosos, hiperplásicos y enfermedades granulomatosas debido al acúmulo de radiofármaco en los macrófagos y en el tejido de granulación (19). Además, debido a captaciones fisiológicas en localizaciones como el tracto gastrointestinal, el tracto urinario, el músculo, las glándulas salivales y algunos tejidos linfoides, la presencia de tejido tumoral puede estar enmascarada.

1.2.1.3. ^{18}F FDG PET/TC

La técnica híbrida PET/TC solventa en parte las limitaciones previamente mencionadas al combinar ambas modalidades permitiendo obtener la información anatómica proporcionada por la TC y funcional proporcionada por la PET en una sola imagen fusionada con un menor tiempo de exploración (20,21). Dado que la adquisición del uno se hace inmediatamente después de la adquisición del otro, la fusión es muy buena, siendo la información de ambas técnicas complementaria al permitir la correcta localización de las lesiones hipermetabólicas y aumentar la especificidad de la exploración con las características morfológicas de las lesiones (22,23).

El equipo PET/TC es un sistema integrado que contiene un equipo de detección PET, del tipo multianillo multicristal, y un tubo de rayos X con detectores configurados para la adquisición helicoidal. Ambos sistemas están en línea, registrándose primero la adquisición de la transmisión (TC) e inmediatamente después la adquisición de la emisión (PET), sin necesidad de movilizar al paciente.

En el estudio de los pacientes con linfoma, la ^{18}F FDG PET/TC pone de manifiesto un mayor número de lesiones, principalmente a nivel extraganglionar, mejora la exactitud en la localización de las lesiones y permite una mayor certeza en la identificación y caracterización de las mismas (24).

Se ha comunicado que la técnica combinada modifica el estadio de los pacientes con linfoma entre 14 y 59% de los casos cuando se compara con TC (25) y con resultados menos llamativos cuando se compara con la PET (26,27,28). Se considera que la técnica multimodal modifica la estadificación inicial en el 20-40% de los pacientes, la mayor parte de las veces aumentando el estadio, aunque solo en la mitad de los casos determina una modificación en la estrategia terapéutica.

La aplicación más importante es probablemente la restadificación de estos pacientes postratamiento por la mejor caracterización de las lesiones residuales con ^{18}F FDG PET/TC.

Esta modalidad diagnóstica no está exenta de desventajas que incluyen su coste elevado, menor disponibilidad y mayor dosis de radiación administrada a los pacientes en comparación con la TC. Además de la persistencia de algunas de las limitaciones inherentes como los artefactos (18) originados por mala fusión en determinadas localizaciones como en bases pulmonares y abdomen superior, caracterización de lesiones de pequeño tamaño, captación por procesos benignos y escasa avidéz de ciertos subtipos histológicos. También presenta limitaciones en localizaciones con alto metabolismo glucídico como el sistema nervioso central (29).

La mayoría de los estudios son retrospectivos e incluyen poblaciones muy heterogéneas con diferentes subtipos de linfoma estudiados, tanto para estadificación inicial como restadificación. Asimismo estos estudios muestran notables diferencias en la técnica empleada en la modalidad combinada ^{18}F FDG PET/TC, utilizando protocolos con diferentes dosis de corriente en la modalidad TC de los estudios híbridos ^{18}F FDG PET/TC así como en la utilización de material de contraste intravenoso y también en los diferentes equipos y protocolos utilizados para la estadificación con TC.

Desde la implantación del prototipo en Pittsburg hace dos décadas, la técnica híbrida ^{18}F FDG PET/TC se ha extendido rápidamente para la estadificación y restadificación de los pacientes con linfoma a pesar de los escasos estudios prospectivos que validen la técnica.

En 2014 se publicó, como resultado de varias reuniones y congresos con la participación de hematólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, patólogos, radiólogos y médicos nucleares, la clasificación de Lugano. Este documento propone nuevas recomendaciones para el estudio de los pacientes con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Como principales novedades destacan la incorporación definitiva de la ^{18}F FDG PET/TC en la valoración de los pacientes con linfomas con avidéz por la ^{18}F FDG; el cambio en la clasificación de Ann Arbor, empleando únicamente las categorías de síntomas A y B para el linfoma de Hodgkin; y la posibilidad de obviar la biopsia de médula ósea rutinaria en el estadiaje de los pacientes con LH y LNH subtipo LDCGB.

1.2.2. BMO

La biopsia de médula ósea se considera el patrón oro para detectar la afectación de la médula ósea y realizar el estudio inmunohistoquímico, lo que afecta a la estrategia terapéutica y al pronóstico. Como principales limitaciones se encuentran el hecho de que es una técnica invasiva y que al realizarse la punción en la cresta ilíaca permite el análisis de un área muy limitada, por lo que pueden darse casos falsos negativos que presenten afectación unifocal o multifocal de la médula ósea en otras localizaciones (30).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN

Aún hoy se carece de estudios de validación de ^{18}F FDG PET/TC y de estudios que comparen la precisión diagnóstica de la ^{18}F FDG PET/TC y de la TC de 64 detectores en la estadificación de los linfomas. En la literatura reciente, los estudios que comparan ambas técnicas son referidos a TC de 4 detectores o a TC en los que no se especifica el número de detectores (18,31,32).

Consideramos que son necesarios estudios con mayor grado de evidencia científica que apoyen las decisiones en el manejo de los pacientes con linfoma, con el fin de mejorar la práctica clínica en nuestro medio.

3. HIPOTESIS

Partiendo de la hipótesis de que ambas técnicas son adecuadas para la estadificación de pacientes con linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin (subtipos linfoma difuso de célula grande -LNHBDCG- y linfoma folicular -LF-), creemos que la técnica combinada ^{18}F FDG PET/TC proporciona una mayor exactitud en el estadiaje inicial con respecto a la técnica TCMD64, debido a su mayor precisión en el estudio de extensión. Además, lograría obtener una precisión diagnóstica un 10% superior al TCMD64.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Comparar la exactitud diagnóstica de la ^{18}F FDG PET/TC frente a TCMD64 en el estudio de los pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (subtipos: LBDCG y LF) en el estadiaje inicial.
2. Comparar la exactitud diagnóstica de la ^{18}F FDG PET/TC frente a TCMD64 en el estudio de los pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (subtipos: LBDCG y LF) al final del tratamiento según la evaluación final de los pacientes expresada en términos de respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC) y progresión de la enfermedad (PE).

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Valorar la capacidad diagnóstica de la ^{18}F FDG PET/TC y la TCMD64 en la afectación extraganglionar y la detección de la infiltración de la médula ósea comparado con la BMO en los linfomas.
- Valorar el grado de respuesta final de los LH independientemente de la rama diagnóstica asignada con la ^{18}F FDG PET/TC según los criterios de Cheson.
- Estudiar la variabilidad interobservador de la TCMD64 en el diagnóstico inicial de los pacientes con linfoma.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y comparativo, con un período de reclutamiento entre enero de 2012 y junio de 2015, y seguimiento hasta la finalización del tratamiento (seis meses), muerte o finalización del estudio.

De forma aleatoria los pacientes se sometieron a una prueba de imagen diagnóstica TCMD64 o ^{18}F FDG PET/TC para establecer el estadiaje de la enfermedad y realizar el análisis de las lesiones.

Al ser un estudio multicéntrico se creó una plataforma web para centralizar la aleatorización de los pacientes según se fueron incluyendo en el estudio.

La aleatorización se realizó por bloques de 6 y para evitar sesgos, los investigadores sólo tenían que entrar a la plataforma para registrar a los pacientes elegibles y solicitar la asignación aleatoria que obtenían de inmediato. Una persona ajena al estudio y que no estaba presente en los centros participantes fue la encargada de generar la secuencia de asignación aleatoria que se introdujo en el módulo informático. El acceso a la secuencia estaba completamente restringido al personal informático responsable del diseño y mantenimiento de la plataforma. El programa de asignación aleatoria estaba diseñado de forma que la asignación no se pudiera cambiar ni cancelar en ningún momento.

Por criterios de seguridad la secuencia de asignación aleatoria se procesaba en el servidor de la plataforma informática, y no en los ordenadores de los profesionales. Estudio transversal en el que se evaluó la lectura de las imágenes de TCMD64 al diagnóstico de la enfermedad por dos observadores independientes en dos de los cinco centros participantes de manera ciega.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DEL ESTUDIO

ÁMBITO DEL ESTUDIO

Pacientes atendidos en el Hospital Universitario La Princesa, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Hospital Rey Juan Carlos.

SUJETOS DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de linfoma (LH y LNH subtipos LNHBDCG y LF).
- Pacientes no tratados previamente.
- Firma del consentimiento informado de acuerdo con la normativa del comité ético del hospital.
- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min.
- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Enfermedad granulomatosa o inflamatoria (tuberculosis, sarcoidosis...) conocida.
- Esperanza de vida inferior a 3 meses o mala situación clínica general (performance status mayor de 3, según la escala Zubrod).
- Alergia conocida a contrastes yodados.
- Test de embarazo positivo.
- Sospecha o confirmación de abuso de tóxicos.
- Retirada del consentimiento informado, en cualquier momento.

5.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

5.3.1. VARIABLES CLÍNICAS

- Sociodemográficas: Sexo, edad, peso, talla, calidad de vida,
- Hematológicas: Albúmina, Hemoglobina, B2Microglobulina, LDH, Leucocitos, Linfocitos, Diagnóstico histológico, Tratamiento, Síntomas B
- Resultado
 - Estadiaje inicial según la clasificación de Ann Arbor
 - Respuesta al tratamiento según la clasificación de Lugano
 - Afectación ganglionar y extraganglionar

5.3.2. VARIABLES DE INTERVENCIÓN

De forma aleatoria los pacientes se sometieron a una prueba de imagen diagnóstica TCMD64 o ¹⁸FDG PET/TC para establecer el estadiaje de la enfermedad y realizar el análisis de las lesiones.

Los estudios se realizaron según los protocolos empleados en la práctica clínica habitual.

5.3.2.1. TCMD64

Equipos

Todos los pacientes se estudiaron en equipos de 64 filas de detectores Siemens o General Electric.

Protocolo de estudio (Tabla 3)

Tras administración de contraste yodado intravenoso (2 mL/kg a un flujo de 3 mL/seg) si no existían contraindicaciones, se adquirió en primer lugar una TC torácica en inspiración profunda en fase arterial con un retraso de 35 seg (120 kVp, 370 mAs, pitch de 1,35, y colimación de 1,2 mm) seguido de una TC abdominal en fase portal desde la

cúpula hepática hasta los muslos con un retraso de 65-70 seg (120 kVp, 500 mAs, pitch de 1,35, y colimación de 1,2 mm), y finalmente una TC de cuello incluyendo desde la base del cráneo a la región supraclavicular con un retraso de 90 seg (120 kVp, 380 mAs, pitch de 0,9, y colimación de 0,6 mm).

Tabla 3. Protocolo de estudio del TCMD64

Contraste yodado iv	Cantidad:		Flujo:		
	2 mL/kg		3 mL/s		
	Retraso (s)	kVp	mAs	Pitch	Colimación (mm)
TC tórax	35	120	370	1,35	1,2
TC abdomen	65-70	120	500	1,35	1,2
TC cuello	90	120	380	0,9	0,6

Interpretación y análisis de las imágenes

La interpretación de las imágenes fue realizada en cada uno de los hospitales por un radiólogo con experiencia en TCMD64 diferente de los encargados de los estudios de PET/TC. En caso de discordancia en alguna de las lesiones otro radiólogo realizó una segunda lectura y se alcanzó un consenso.

Se consideraron positivos para afectación por linfoma los ganglios linfáticos con un diámetro corto superior a 10 mm, excepto en región inguinal donde se estableció el límite en 15 mm (15).

En cuanto a la afectación extranodal, se consideró positivo el aumento de tamaño del órgano, el realce anómalo de órganos sólidos, la presencia de nódulos o masas de partes blandas y las lesiones óseas tanto líticas como esclerosas.

En dos de los cinco centros participantes en el estudio, se realizó una segunda lectura del estudio de TCMD64 de manera ciega por un radiólogo distinto con experiencia similar al que realizó la primera lectura.

Monitorización de la respuesta

Se emplearon los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) como método para evaluar la respuesta al tratamiento (33). Para aplicar los criterios RECIST (Tabla 4) es necesario definir las lesiones diana en el estudio basal teniendo en cuenta que deben ser representativas y reproducibles durante el seguimiento. La monitorización de la respuesta debe realizarse en principio con la misma técnica que el estudio.

Tabla 4. Criterios de respuesta RECIST

RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	ENFERMEDAD ESTABLE	PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos	Disminución >30% de la suma de los diámetros máximos	No respuesta parcial ni progresión	Aumento >20% de la suma de los diámetros y >5mm de incremento absoluto en la suma de los diámetros

5.3.2.2. ¹⁸F DG PET/TC

Equipos

El 90% de los pacientes aleatorizados en la rama de PET/TC (80 pacientes) fueron estudiados en un sistema con 6 filas de detectores de TC (Biograph 6 True Point, Siemens) con una resolución espacial teórica de 3-4 mm. Está compuesto por cuatro filas de detectores con cristales LSO y 6 filas de detectores de TC con un sistema de modulación de dosis dependiente del topograma (CARE Dose, Siemens). El modo de

adquisición es 3D con una ventana de coincidencia de la detección de 4,1 nanosegundos.

El 10% de pacientes restante (10 pacientes) fueron estudiados en un sistema de PET/TC con un TC de 16 detectores (Biograph 16, Siemens), con características técnicas similares en el resto de parámetros.

Protocolo del estudio (Tabla 5)

Se siguieron los protocolos de ^{18}F FDG PET/TC para el estudio de tumores de la Asociación Europea de Medicina Nuclear, versiones 1.0 y 2.0 (34,35,36,37).

El día de la exploración, previo a la administración de ^{18}F FDG, a todos los pacientes se les hizo una historia clínica breve y dirigida para obtener la información más relevante (historia oncológica, comorbilidades como enfermedades infecciosas o inflamatorias, diabetes mellitus), para explicar el procedimiento y para firmar el consentimiento informado para la administración de contraste intravenoso.

Se indicó un mínimo de 6 horas de ayuno (excepto en los pacientes con diabetes mellitus), se recomendó una hidratación adecuada (1L en las dos horas previas a la administración de ^{18}F FDG) y se solicitó evitar la realización de ejercicio extenuante en las 24h previas al procedimiento.

Se comprobaron los niveles de glucemia antes de la administración de ^{18}F FDG con un umbral de 200 mg/dL. La dosificación de ^{18}F FDG fue de 5 MBq/kg usando un inyector automático (Medrad Intego 200TM, Bayer).

A todos los pacientes se les dejó en una habitación tranquila durante 45 a 60 minutos para la absorción del radioisótopo.

El procedimiento del PET/TC se realizó según las guías de la AEMN administrando 130 mL de contraste yodado a un flujo de 2,5 mL/s si no existían contraindicaciones. En primer lugar se realizó un TC de tórax con inspiración profunda adquiriendo las imágenes en fase arterial (110 kV y 60 mAs, pitch de 1,2 y 2,5 mm de espesor), seguido de una TC de todo el cuerpo en fase portal (110 kV y 95 mAs, rotación del tubo de 0,6 s, pitch de 6 y 5 mm de espesor) con adquisición craneocaudal incluyendo desde el cráneo hasta las rodillas. La imagen se adquirió con una matriz de 512, pixel 1. Después se adquirió el PET en dirección caudocraneal con 5-10 movimientos de la camilla, con una duración para cada movimiento de 3-5 min.

La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante un algoritmo iterativo.

Tabla 5. Protocolo de estudio de PET/TC

¹⁸ FDG IV	Si G<200 mg/dL			Dosis	
				5mBq/kg	
Reposo 45-60 min					
CONTRASTE YODADO IV	Cantidad			Flujo	
	130 mL			2.5 mL/s	
	Retraso (s)	kVp	mAs	Pitch	Colimación (mm)
TC TÓRAX	40	110	60	1,2	2,5
TC CUERPO	65-70	110	95	6	5
PET	Dirección caudocraneal	5-10 movimientos		3-5 min/movimiento	

Interpretación y análisis de las imágenes

Los estudios fueron analizados en cada uno de los tres hospitales por un especialista en medicina nuclear y un radiólogo, ambos con experiencia en el campo usando la misma estación de trabajo (Syngo™ software system, Siemens Medical Imaging). Ambas lecturas se realizaron de manera independiente con consenso posterior y discusión de las discrepancias. No se consideró oportuna la lectura independiente del componente TC de la PET/TC en nuestro estudio ya que la técnica conjunta está validada desde hace una década.

Se analizó cada región anatómica susceptible de tener afectación por linfoma evaluando si presentaba aumento de la captación de ^{18}F FDG y, en su caso si era sospechosa de afectación por linfoma basado en la información metabólica que proporciona la PET. También se hicieron análisis semicuantitativos del aumento de la captación comparando con otras áreas de captación fisiológica (8,38). Los criterios para clasificar los hallazgos en positivos o negativos fueron:

1. Análisis visual: Se consideró captación patológica de ^{18}F FDG la captación aumentada y sospechosa de ^{18}F FDG en área donde clínicamente se sospechaba afectación por linfoma, independientemente de la intensidad, de la distribución y de la extensión de la captación de ^{18}F FDG, calificando el estudio de PET como positivo para linfoma. Si no existía aumento de la captación de ^{18}F FDG en ninguna región susceptible de afectación por linfoma en estudio de PET se calificó como negativo.
2. Análisis semicuantitativo (Figura 2): Se midió el SUVmax en las áreas con aumento de la captación de ^{18}F FDG y se comparó con la captación fisiológica en dos regiones (a) el torrente sanguíneo mediastínico (TSM), calculado midiendo un volumen de interés (VOI) de 3 mm de diámetro en el interior de la aorta

descendente; y (b) el hígado, calculado midiendo un VOI de 3 cm de diámetro en el lóbulo hepático derecho y excluyendo cualquier área de captación aumentada focal o no homogénea (fisiológica, patológica o debida a artefactos). Se empleó la escala de cinco puntos de Deauville (38,39,40): 1 ausencia de captación patológica; 2 captación inferior al TSM; 3 captación superior al TSM pero inferior al hígado; 4 captación superior al hígado sin duplicarla; 5 captación superior al doble que la del hígado.

Figura 2. Método de elección de captaciones de referencia en el parénquima hepático y aorta descendente



Tabla 6. Escala de valoración semicuantitativa de la captación en la PET/TC.

1	2	3	4	5
Ausencia de captación patológica	Captación <TSM	TSM<Captación<Hígado	Captación >Hígado	Captación >Hígado x2

Monitorización de la respuesta

Se aplicaron los criterios PERCIST (1.0). Estos criterios evalúan la respuesta al tratamiento según el porcentaje de cambio medido en pico SUL (SUV Lean Body Mass Corrected) en la lesión más activa (lesión diana) entre los estudios de ¹⁸FDG PET/TC pre y postratamiento (Tabla 7). El pico de SUL se define como el valor medio más alto encontrado en una región esférica (VOI) dentro de una lesión.

El SUV (Standard Uptake Value) ha sido uno de los parámetros de cuantificación más usados para la determinación de malignidad de tumores y valora la captación de glucosa en un área determinada. Sin embargo, existen múltiples factores que pueden afectar al valor de SUV entre los que destacan variables antropométricas del paciente (41). Por este motivo se utiliza el parámetro SUL, que equivale al SUV corregido en función de la masa corporal del paciente.

Se empleó el software PETVCAR (PET Volume Computer Assisted Reading, GE) de detección automática para visualizar, diagnosticar, estadiar y monitorizar la respuesta al tratamiento, comparando los estudios pre y postratamiento. Este programa, introduciendo y ajustando los parámetros de umbral de captación de la lesión y los órganos de referencia y segmentando las lesiones, automáticamente calcula la respuesta según criterios PERCIST (Figura 3)

Figura 3. Ejemplo de caso procesado por el software PETVCAR

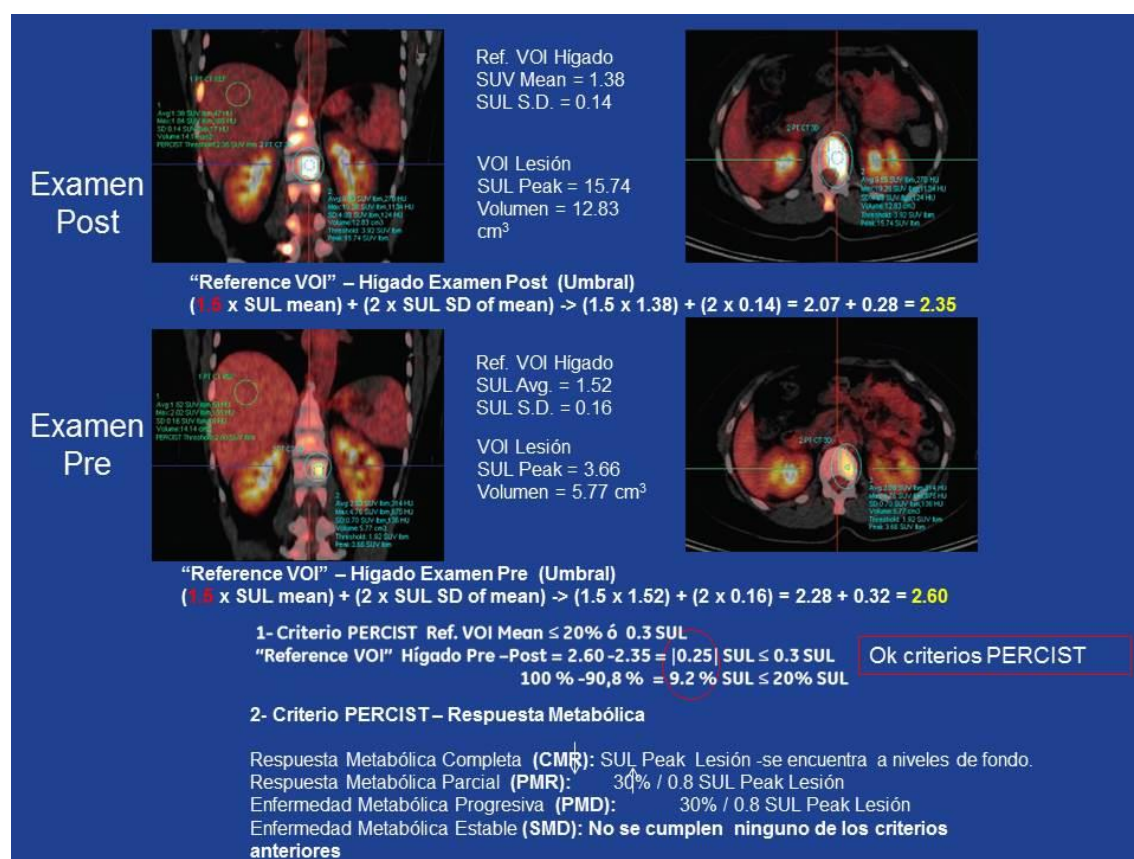


Tabla 7. Criterios PERCIST.

RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	ENFERMEDAD ESTABLE	PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
Desaparición de todas las lesiones metabólicamente activas	Disminución >30% del pico SUL entre la lesión más intensa antes y después del tratamiento	Ausencia de resto de criterios	Aumento >30% en el pico de SUL o aparición de nuevas lesiones

Se realizó la evaluación al final del tratamiento con la misma técnica diagnóstica que en la evaluación inicial, excepto en los pacientes con LH que se estudiaron con PET/TC independientemente de la prueba inicial, siguiendo las guías clínicas actuales (42).

5.4. FUENTES DE INFORMACIÓN

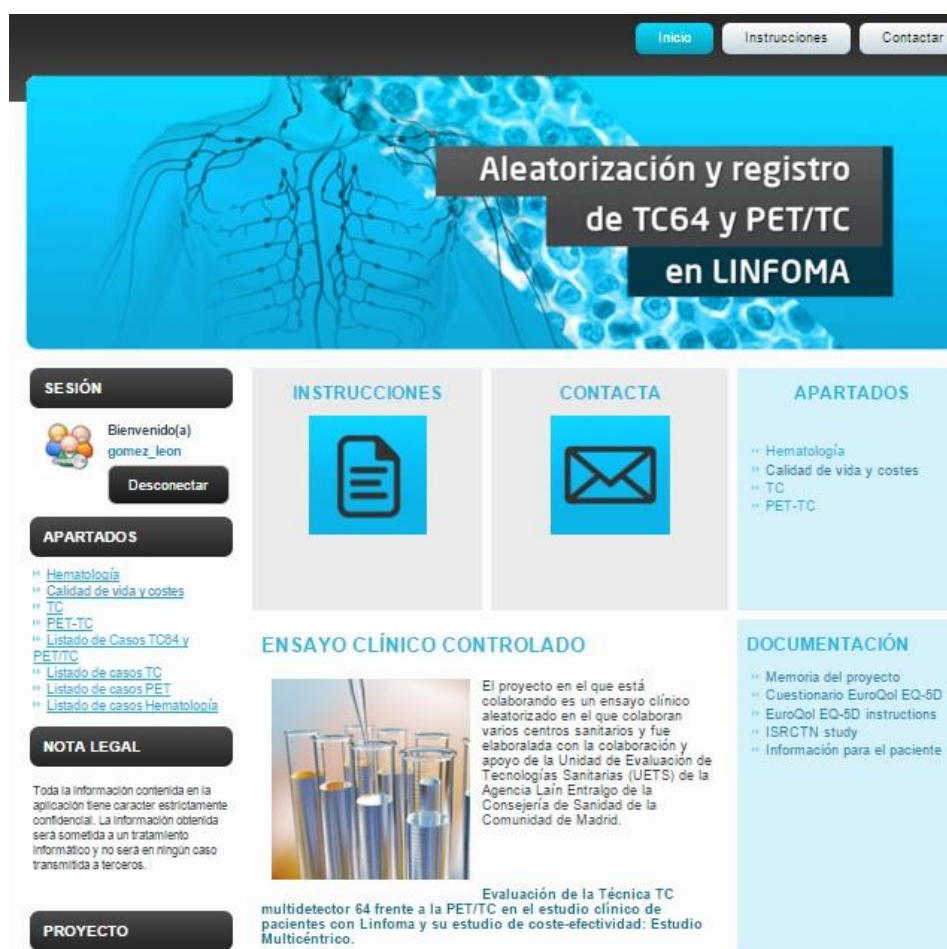
Historia clínica recogida por el hematólogo: En todos los centros y para cada uno de los pacientes se realizó la Historia Clínica recogiendo datos clínicos, analíticos y de la evolución.

Pruebas de imagen y medicina nuclear: Realizadas de manera prospectiva según la aleatorización de los pacientes

Plataforma web

Para la realización de este estudio se utilizó una plataforma informática "LinfomaPetCt", diseñada específicamente para ello. A través de ésta, y mediante un acceso personalizado, los médicos investigadores podían acceder vía on-line al cuaderno de recogida de datos electrónico (Figura 4).

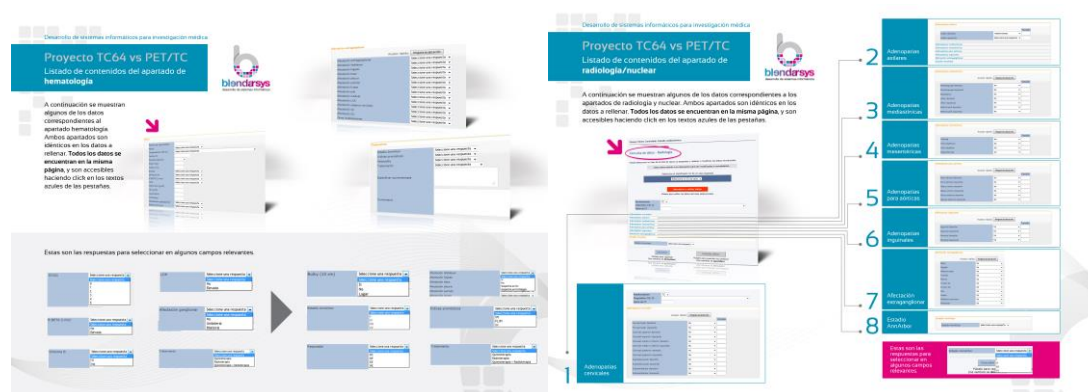
Figura 4. Plataforma web para la recogida de datos.



La plataforma informática estaba compartimentada en las siguientes áreas clínicas: hematología, radiología y medicina nuclear (Figura 5). Las áreas eran independientes entre sí y su acceso restringido a los profesionales de cada una.

Los hematólogos participantes en el estudio eran los responsables de introducir en el sistema las variables hematológicas y los radiólogos y especialistas en medicina nuclear introducían los datos obtenidos de las imágenes.

Figura 5. Plataforma web: apartados de hematología y radiología/medicina nuclear



El sistema estaba diseñado de forma que los especialistas encargados de realizar la primera y segunda valoración de las imágenes desconocieran de cuál de ellas se trataba, y que los datos de ambas valoraciones fueran expuestos al especialista encargado de la tercera valoración de las imágenes.

Para hacer un seguimiento de los datos introducidos se diseñó un Sistema de Notificaciones, que emitía avisos a los profesionales para facilitar su trabajo. Además, como medida de verificación, la plataforma enviaba un mensaje de confirmación después de cada nueva asignación de caso o modificación de los datos.

El sistema informático de la plataforma permitía un correcto seguimiento a los responsables del servicio, la empresa Blendarsys, desarrolladora de la plataforma. La plataforma "LinfomaPetCt" funcionaba las 24 horas, 7 días a la semana, para facilitar la labor de los profesionales en fines de semana y festivos.

Dado el elevado número de datos a registrar para cada asignación, se hizo necesario desarrollar un módulo adicional, para evaluar las asignaciones incompletas y de este modo advertir al profesional a través del Sistema de Notificaciones.

Debido a la larga duración del proyecto, fue necesaria la implementación de una nueva versión revisada de la plataforma, en su segundo año de funcionamiento, actualizada a los criterios de seguridad y privacidad.

5.5. DEFINICIÓN DEL PATRÓN ORO.

La confirmación histológica de todas las lesiones sospechosas de linfoma no es viable ni ética (43). Por esta razón, al igual que otros autores (27,32,35,44), definimos el patrón oro como el estadio clínico según la clasificación de Ann Arbor en base a la suma de varios componentes: historia clínica, examen físico, datos de laboratorio, BMO de la cresta ilíaca, pruebas de imagen adicionales en caso necesario (RM, Gammagrafía con ^{67}Ga) así como punción lumbar, endoscopia, biopsias y cirugía en caso de indicación clínica.

Además, todas las discrepancias entre la ^{18}F FDG PET/TC y la TC con el patrón oro fueron evaluadas durante el seguimiento (después de 2 o 3 ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento) para valorar una posible modificación de la lesión indicando, retrospectivamente, si dichas lesiones se debían o no a infiltración por linfoma (confirmación por el seguimiento).

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo las variables cualitativas analizadas se presentaron según su distribución por frecuencia y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas analizadas se presentaron según su media y desviación estándar. Se realizó un análisis de validez.

El acuerdo entre las dos técnicas diagnósticas y el patrón oro fue calculado (coeficiente Kappa k e intervalos de confianza IC).

Todos los tests estadísticos fueron bilaterales y se consideraron significativos los resultados con una significación estadística de $p < 0,05$.

Se utilizó el programa SPSS versión 15.0 y STATA 9.0.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En los tres años y medio que duró el período de inclusión (desde enero de 2012 a mayo de 2015) se incluyó un total de 181 pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo ^{18}FDG PET/TC (90 pacientes) o TCMD64 (91 pacientes). La distribución epidemiológica fue de 91 hombres y 90 mujeres con una edad media de edad de 52 y 51 años respectivamente.

El análisis de las variables cuantitativas (Tabla 8) no mostró diferencias entre la rama ^{18}FDG PET/TC y la rama TCMD64, con una edad media de 52,2 años en los pacientes asignados a ^{18}FDG PET/TC y 51,7 años para TCMD64 ($p=0,86$), un peso medio de 69,2 kg y 69,5 kg para ^{18}FDG PET/TC y TCMD64 respectivamente ($p=0,91$), y el número medio de ciclos de quimioterapia fue de 4,5 para el grupo ^{18}FDG PET/TC y 4,9 para el TCMD64 ($p=0,34$).

La distribución poblacional de los pacientes evidencia una correcta aleatorización para cada una de las pruebas diagnósticas. Según los resultados obtenidos de respuesta completa al tratamiento en cada grupo, el poder estadístico del estudio es del 85% (error beta =0,15)

Figura 6. Proceso de aleatorización de los pacientes

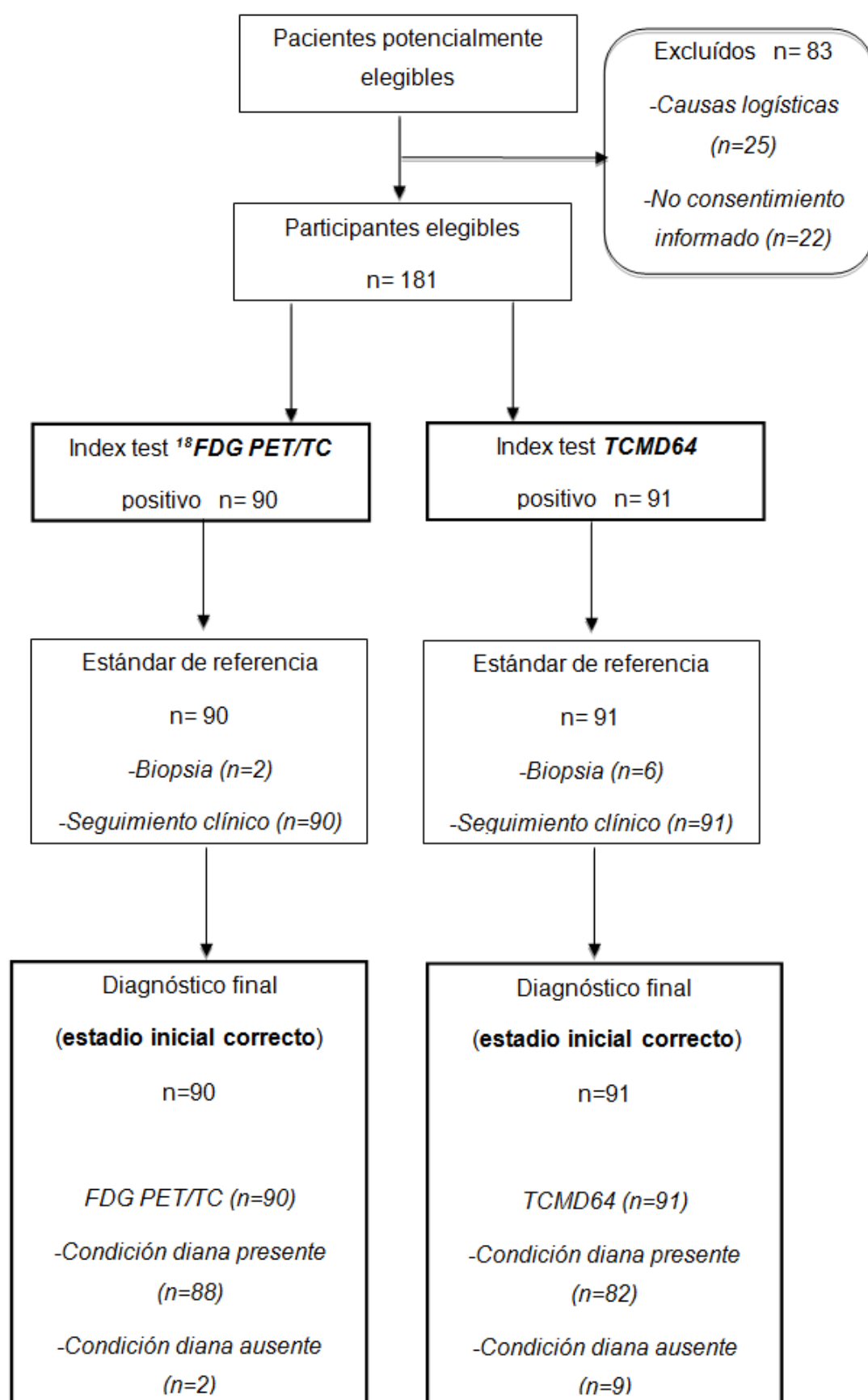


Tabla 8. Análisis descriptivo de las variables clínicas y distribución entre las dos ramas del estudio

VARIABLES CUALITATIVAS	CATEGORÍAS	¹⁸ FDG PET/TC		TCMD64		Valor <i>p</i>
		n	%	n	%	
TIPO HISTOLÓGICO	LDCGB	32	44.4	40	56.6	0.71
	LF	19	51.4	18	48.6	
	LH	31	43.1	41	56.9	
IPI	Bajo (IPI 0–1)	16	53.3	14	46.7	0.53
	Intermedio (IPI 2)	22	68.8	10	31.2	
	Alto (IPI ≥3)	32	43.2	42	56.8	
SEXO	Mujer	47	52.2	43	47.8	0.50
	Hombre	43	47.3	48	52.7	
SÍNTOMAS B	No	58	56.5	50	43.5	0.83
	Sí	32	43.8	41	56.2	
β2-MICROGLOBULINA	Alta	24	51.1	23	48.9	0.83
	Normal	66	49.3	68	50.7	
LDH	Alta	36	52.2	33	53.6	0.60
	Normal	54	48.2	58	51.8	
LEUCOCITOS 15,000 MM ³	No	82	49.4	84	50.6	0.77
	Sí	8	53.3	7	46.7	
LINFOCITOS	No	83	50.3	82	49.7	0.61
	Sí	7	43.8	9	56.2	
INFILTRACIÓN ADENOPÁTICA	No	57	57.0	43	43.0	0.30
	Sí	33	40.7	48	59.3	
BULKY 10 CM	No	72	47.1	81	52.9	0.94
	Sí	18	64.3	10	35.7	
INFILTRACIÓN EXTRANODAL	No	53	47.3	59	52.7	0.41

	Sí	37	53.6	33	46.4	
INFILTRACIÓN HEPÁTICA	No	82	50.0	82	50.0	0.80
	Sí	7	46.7	8	53.3	
AFECTACIÓN ESPLÉNICA	No	76	52.4	69	47.6	0.87
	Sí	11	35.5	20	64.5	
INFILTRACIÓN PLEURAL	No	87	50.0	87	50.0	0.71
	Sí	3	42.9	4	57.1	
INFILTRACIÓN PULMONAR	No	77	48.4	82	51.6	0.58
	Sí	11	55.0	9	45.0	
INFILTRACIÓN ÓSEA	No	74	46.8	84	53.2	0.02
	Sí	14	73.7	5	26.3	
INFILTRACIÓN CUTÁNEA	No	89	49.7	90	50.3	0.31
	Sí	1	100	0	0	
INFILTRACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA	No	70	50.0	71	50.0	0.87
	Sí	20	52.6	18	47.4	
AFECTACIÓN DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	No	90	50.3	89	49.7	0.15
	Sí	0	0	2	100	
INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	No	90	50.3	89	49.7	0.15
	Sí	0	0	2	100	
AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL	No	77	48.1	83	51.9	0.94
	Sí	13	68.4	6	31.6	
AFECTACIÓN GENITOURINARIA	No	83	48.3	89	51.7	0.61
	Sí	5	83.3	1	16.7	
OTRAS LOCALIZACIONES	No	78	47.9	85	52.1	0.50
	Sí	8	57.1	6	42.9	

Tipos de linfoma

La distribución entre los grupos histológicos fue de 72 LH, 72 LDCGB y 37 LF (Figura 7). Dentro de los LH se especificó el subtipo histológico (Figura 8) .

Figura 7. Distribución de los pacientes según el tipo histológico de linfoma

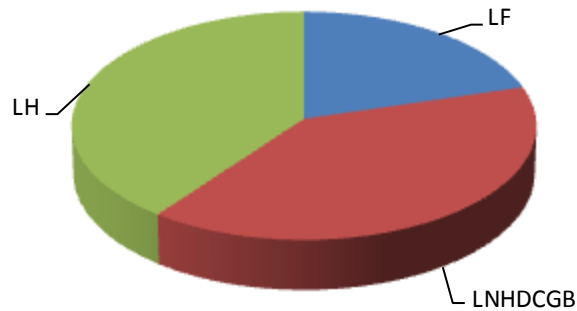
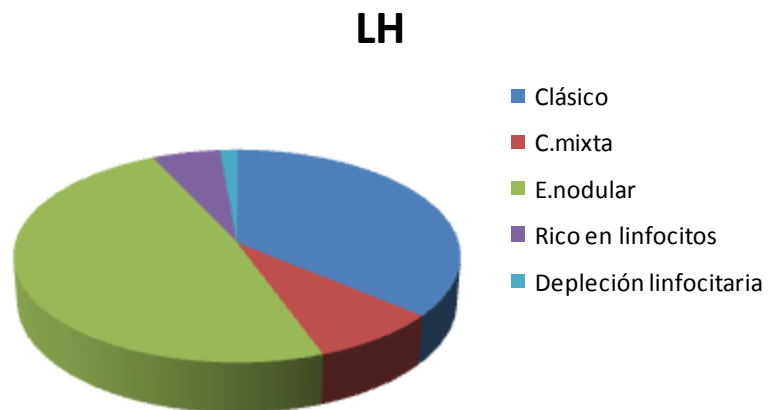


Figura 8. Distribución de los pacientes con linfoma de Hodgkin según el subtipo histológico

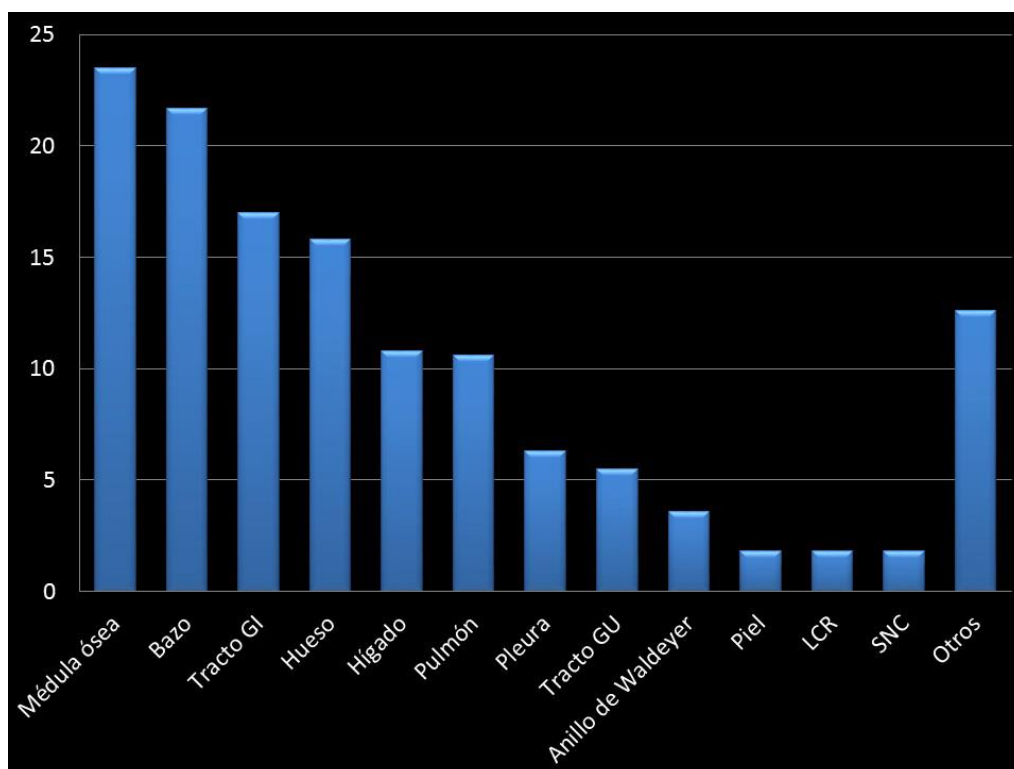


Afectación extraganglionar

De los 181 pacientes, 70 (38%) presentaron afectación extraganglionar. La distribución entre los dos grupos fue homogénea: 33 pacientes fueron asignados al grupo de TCMD64 y 37 al de ^{18}F FDG PET/TC.

Los órganos más afectados fueron la médula ósea, el bazo, el tracto gastrointestinal, el hígado y el pulmón (Figura 9).

Figura 9. Distribución de los pacientes según la localización de la afectación extraganglionar.



6.2 ESTADIFICACIÓN INICIAL

6.2.1 TCMD64

La clasificación con TCMD64 fue concordante con los datos de referencia en un 90,2% de los casos (82/91) con $k=0,84$ ($p<0,001$) (Tabla 9).

Los estadios I y III fueron correctamente evaluados, con una sensibilidad y especificidad entre 85-100% y 92-100%, respectivamente.

Dos pacientes fueron sobrestadiados. Uno con afectación por linfoma en el sistema nervioso central que fue considerado como un estadio IV, cuando correspondía a un estadio IE según la clasificación de Lugano, y otro paciente con enfermedad ósea en TC que fue clasificado como un estadio IV y posteriormente, al descartarse afectación ósea linfomatosa fue clasificado en estadio II de un LDCGB. Un paciente presentó sintomatología clínica neurológica, evidenciándose afectación leptomeníngea en RM y un estadio I por TC. Seis pacientes fueron clasificados como estadio III pero posteriormente se confirmó estadio IV debido a que presentaban afectación extranodal, confirmada en la BMO (5 LDCGB, 1 LH).

Tabla 9. Resultados para el estadiaje inicial con TCMD64 comparado con el estándar de referencia.

	ESTADIO REAL (PATRÓN ORO)							
ESTADIO CON TCMD64		I (%)	II (%)	III (%)	VI (%)	Total (%)	S (95% IC)	E (95% IC)
	I (%)	7 (7,7)	0	0	1 (1,1)	8 (8,8)	87,5 (53–98)	99 (93–100)
	II (%)	0	23 (25,3)	0	0	23 (25,3)	96 (80–99)	100 (95–100)
	III (%)	0	0	17 (18,7)	6 (6,6)	23 (25,3)	100 (82–100)	92 (83–96)
	VI (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	0	35 (38,5)	37 (40,7)	85 (72–93)	96 (86–99)
	Total (%)	8 (8,.8)	24 (26,4)	17 (18,7)	42 (46,2)	91 (100)		

* Resultados presentados para pacientes [n(% del total)]. El acuerdo de la prueba con el estándar de referencia fue de índice Kappa (k) 0.843 (p<0,001) (IC 95%: 0,79-1,00). No hubo diferencia significativa en el índice k entre las dos pruebas en el estadiaje inicial.

6.2.2 ¹⁸FDG PET/TC

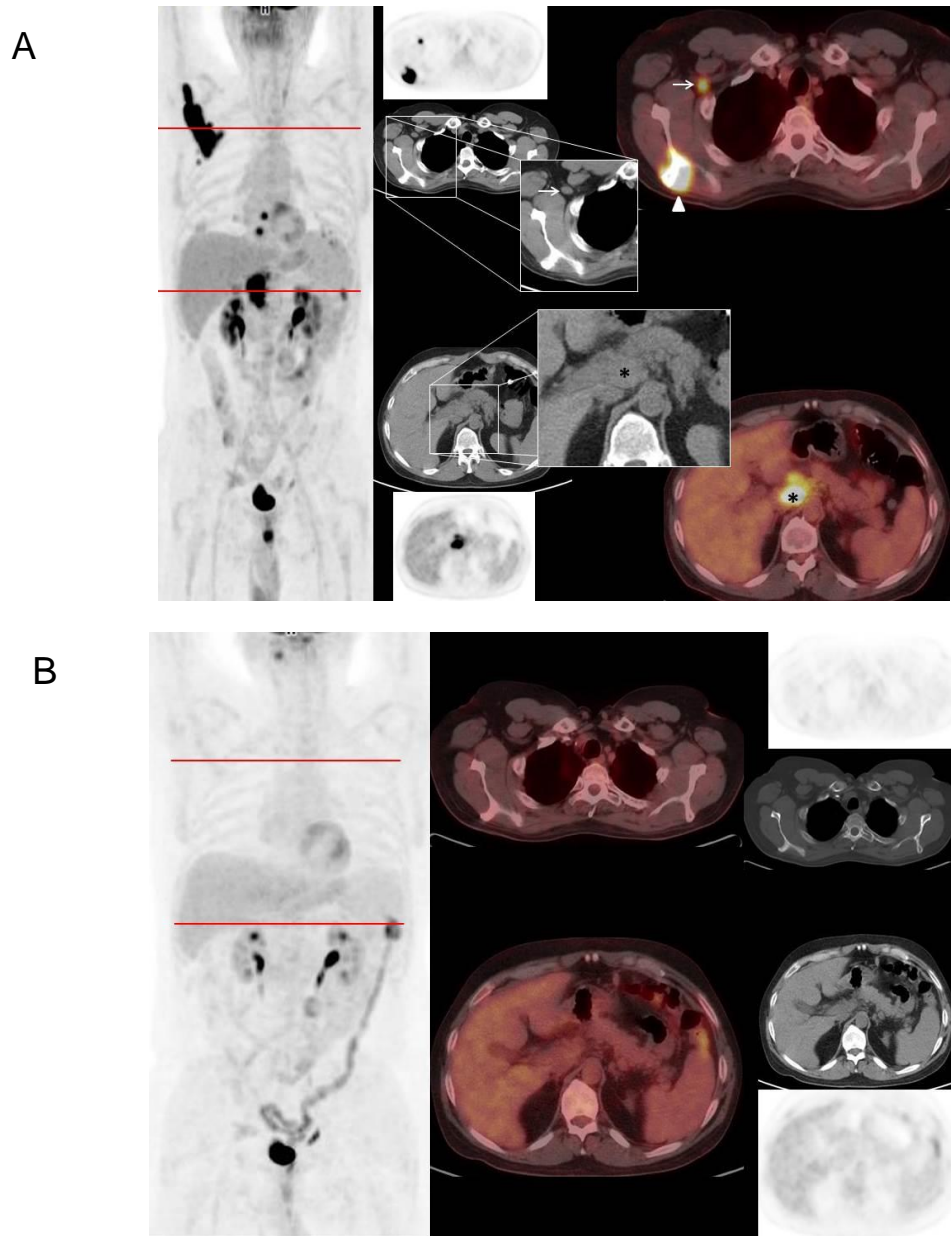
La clasificación con ¹⁸FDG PET/TC fue concordante con los datos de referencia en un 97,8% de los casos (88/90) con $k=0,96$ ($p<0,001$). La sensibilidad y especificidad para cada estadio fue de 98-100% y 98-100% respectivamente (Tabla 10). Únicamente dos pacientes fueron estadiados erróneamente. Uno fue clasificado como III y pasó a ser considerado como IV al confirmarse infiltración de la médula ósea, y otro paciente con una lesión ósea en el fémur fue clasificado como IV inicialmente pero después se descartó que esta lesión correspondiera a afectación por linfoma, por lo que correspondía a un estadio II. Destaca el hecho de que los 45 pacientes clasificados como estadio IV tenían afectación extranodal y/o infiltración de la médula ósea.

Tabla 10. Resultados para el estadiaje inicial con ¹⁸FDG PET/TC comparado con el estándar de referencia.

	Estadio real (Patrón oro)						S (95% IC)	E (95% IC)
	I (%)	II (%)	III (%)	VI (%)	Total (%)			
Estadio con ¹⁸ FDG PET/TC	I (%)	6 (6,7)	0	0	0	6 (6,7)	100 (61–100)	100 (96–100)
	II (%)	0	25 (27,8)	0	0	25 (27,8)	100 (87–100)	100 (95–100)
	III (%)	0	0	12 (13,3)	1 (1,1)	13 (14,4)	100 (76–100)	99 (93–100)
	VI (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	0	45 (50,0)	46 (51,1)	98 (89–100)	98 (88–100)
	Total (%)	6 (6,7)	26 (28,9)	12 (13,3)	46 (51,1)	90 (100)		

* Resultados presentados para pacientes [n(% del total)]. El acuerdo de la prueba con el estándar de referencia fue de índice Kappa (k) 0.965 ($p<0,001$) (IC 95%: 0,93–1,01). No hubo diferencia significativa en el índice k entre ambas pruebas en el estadiaje inicial ($p=0,16$).

Figura 10. Paciente varón de 57 años con diagnóstico de LDCGB estadio IV. En el estudio de ^{18}F FDG PET/TC inicial (A). Se objetivó infiltración de la escápula derecha (punta de flecha), de una adenopatía axilar derecha (flecha) y un conglomerado de adenopatías en el hilio hepático (asterisco). En este caso destaca el la detección de afectación de la adenopatía axilar de tamaño normal y la dificultad de detectar el conglomerado en el hilio hepático sin contraste intravenoso. El estudio postratamiento mostró respuesta completa.



6.2.3 COMPARACIÓN DEL ESTADIO INICIAL ENTRE LAS DOS TÉCNICAS.

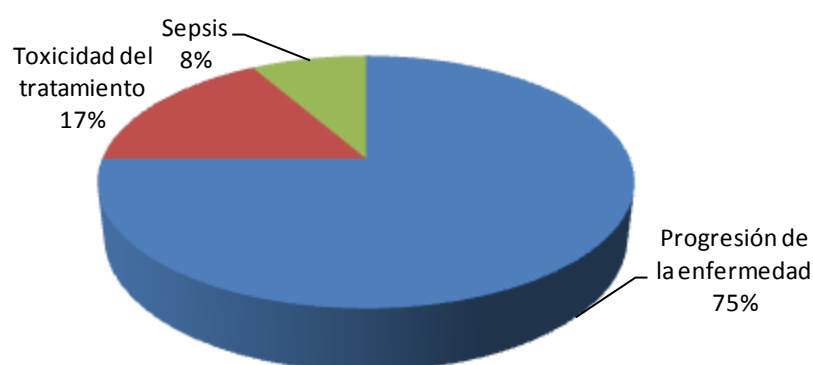
No hubo diferencias estadísticas en el índice k entre las dos técnicas diagnósticas ($p=0,16$).

6.3 SEGUIMIENTO

Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta el final del tratamiento o su fallecimiento. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $16,2 \pm 9,5$ meses con una mediana de 14 meses (rango 1-36 meses).

12 pacientes fallecieron en el periodo comprendido entre la inclusión en el estudio y el final del seguimiento. Las causas de fallecimiento fueron progresión de la enfermedad en 9 casos, toxicidad del tratamiento en 2 y sepsis en uno. Todos los pacientes fallecidos contaban más de 65 años en el momento del diagnóstico.

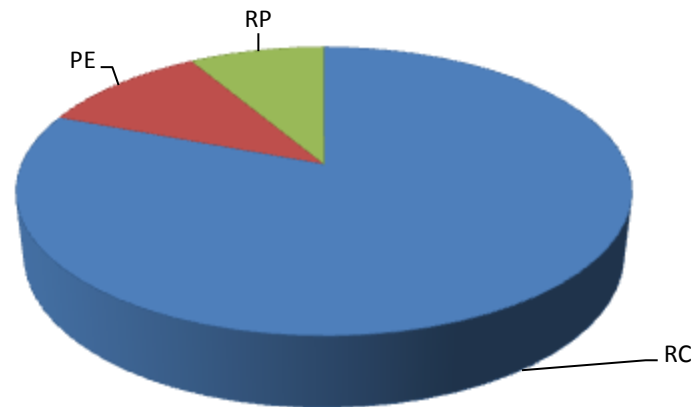
Figura 11. Distribución de los pacientes según su causa de fallecimiento



La mayor parte de los pacientes, tanto con enfermedad localizada como avanzada, mostró una respuesta completa. 14 pacientes presentaron progresión de la

enfermedad, uno de ellos por aparición de un nuevo tumor, otro por mayor afectación en la órbita.

Figura 12. Distribución de los pacientes según su respuesta final al tratamiento



6.4 RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO

6.4.1 TCMD64

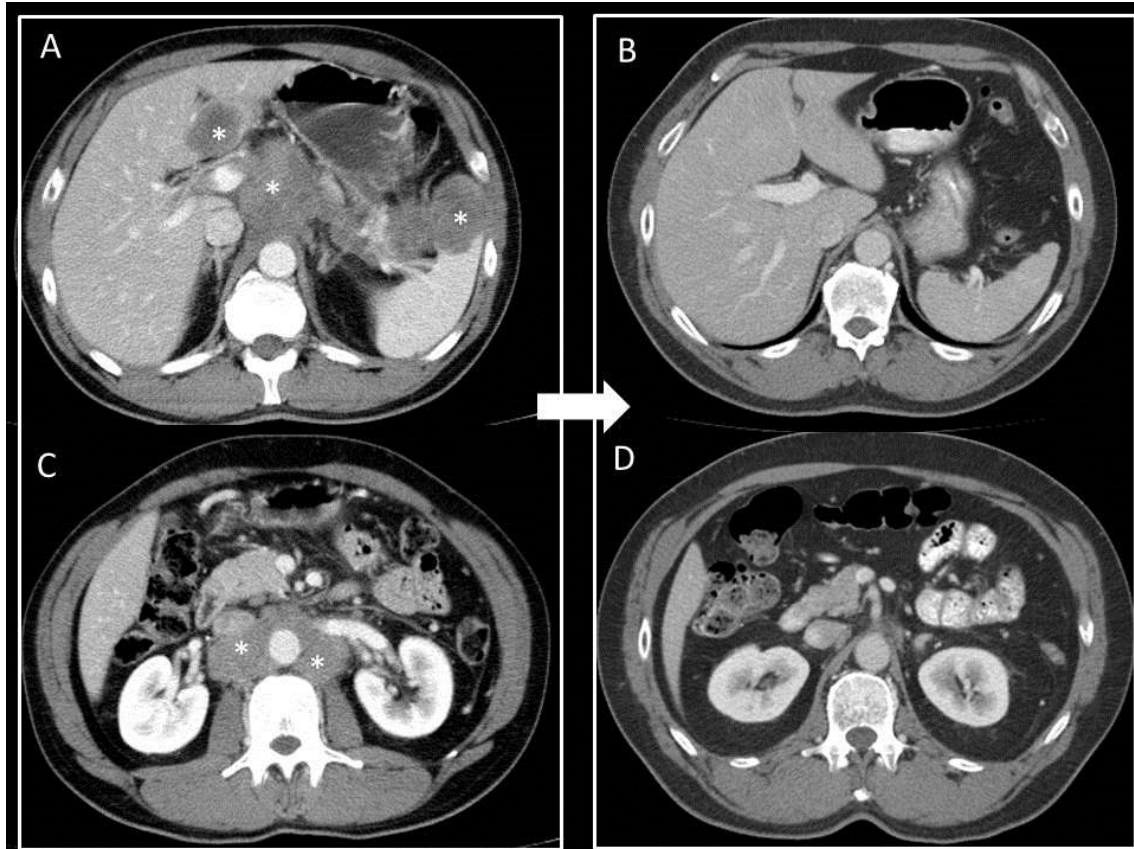
La clasificación con TCMD64 fue concordante con los datos de referencia en un 78% de los casos (71/91). La mayor parte de las discordancias fueron en pacientes con respuesta parcial, 14,3% (n=13) en los que se confirmó posteriormente que la respuesta era completa. La sensibilidad y especificidad fueron bajas (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados para valoración de la respuesta con TCMD64 comparado con el estándar de referencia.

RESPUESTA FINAL AL TRATAMIENTO (PATRÓN ORO)						
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON TCMD64		RC (%)	RP (%)	PE (%)	Total (%)	S (95% IC)
						E (95% IC)
	RC (%)	65 (71,4)	4 (4,4)	1 (1,1)	70 (76,9)	82 (72–89)
	RP (%)	13 (14,3)	1 (1,1)	0	14 (15,4)	17 (3–56)
	PE (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	5 (5,5)	7 (7,7)	83 (43–97)
	Total (%)	79 (86,8)	6 (6,6)	6 (6,6)	91 (100)	98 (92–99)

* Resultados presentados para pacientes [n(% del total)]. El acuerdo de la prueba con el estándar de referencia fue de índice Kappa (k) 0.307 (p<0,001) (IC 95%: 0,08-0,52).

Figura 13. Paciente varón de 55 años con diagnóstico de LDCGB estadio IV. En el estudio inicial (A y C) se aprecian conglomerados de adenopatías en el ligamento gastrohepático, ligamento gastroesplénico y retroperitoneo, y lesiones hipodensas en el segmento III hepático y en el polo anterior del bazo, todo ello compatible con afectación por linfoma tanto ganglionar como extranodal (asteriscos). En el estudio postratamiento y tres años después (B y D) se observa resolución completa de todas las lesiones. Se trata de un caso de verdadero positivo en el diagnóstico de respuesta completa con TCMD64.



El motivo más frecuente de infraestimación de la respuesta fue la detección de adenopatías residuales de tamaño patológico sin infiltración maligna (n=8).

En lo que respecta a las lesiones extraganglionares, se clasificó erróneamente como afectación pulmonar a pacientes con infiltrados pulmonares inflamatorios y en un caso a un paciente con infarto pulmonar confirmado con angioTC como tromboembolismo pulmonar. En un paciente se detectó una masa amigdalal con adenopatías cervicales y se consideró progresión de la enfermedad aunque se trataba de un carcinoma

escamoso primario de la amígdala con remisión completa de su linfoma, confirmado a posteriori con biopsia.

6.4.2 ^{18}F FDG PET/TC

La clasificación con ^{18}F FDG PET/TC fue concordante con los datos de referencia en un 97,8% de los casos (88/90) con $k=0,91$ ($p<0,001$). La sensibilidad y especificidad fueron altas (Tabla 12).

La distribución fue respuesta completa en un 83,3% ($n=75$), respuesta parcial en un 4,4% ($n=4$) y progresión de la enfermedad en un 10% ($n=9$). Únicamente hubo dos casos con hallazgos discordantes en casos de respuesta parcial clínica que el ^{18}F FDG PET/TC había clasificado como respuesta completa. Los dos casos correspondían a infiltración de la médula ósea en sangre periférica.

Tabla 12. Resultados para valoración de la respuesta con ^{18}F FDG PET/TC comparado con el estándar de referencia.

RESPUESTA FINAL AL TRATAMIENTO (PATRÓN ORO)						
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ^{18}F FDG PET/TC		RC (%)	RP (%)	PE (%)	Total (%)	S (95% IC)
						E (95% IC)
	RC (%)	75 (83,3)	2 (2,2)	0	77 (85,6)	100 (95–100)
	RP (%)	0	4 (4,4)	0	4 (4,4)	67 (30–90)
	PE (%)	0	0	9 (10,0)	9 (10,0)	100 (70–100)
	Total (%)	75 (83,3)	6 (6,7)	9 (10)	90 (100)	100 (95–100)

* Resultados presentados para pacientes [n(% del total)]. El acuerdo de la prueba con el estándar de referencia fue de índice Kappa (k) 0.91 ($p < 0,001$) (IC 95%: 0,8-1,03). La concordancia fue casi perfecta entre el ^{18}F FDG PET/TC y el estándar de referencia en la valoración de la respuesta.

Figura 14

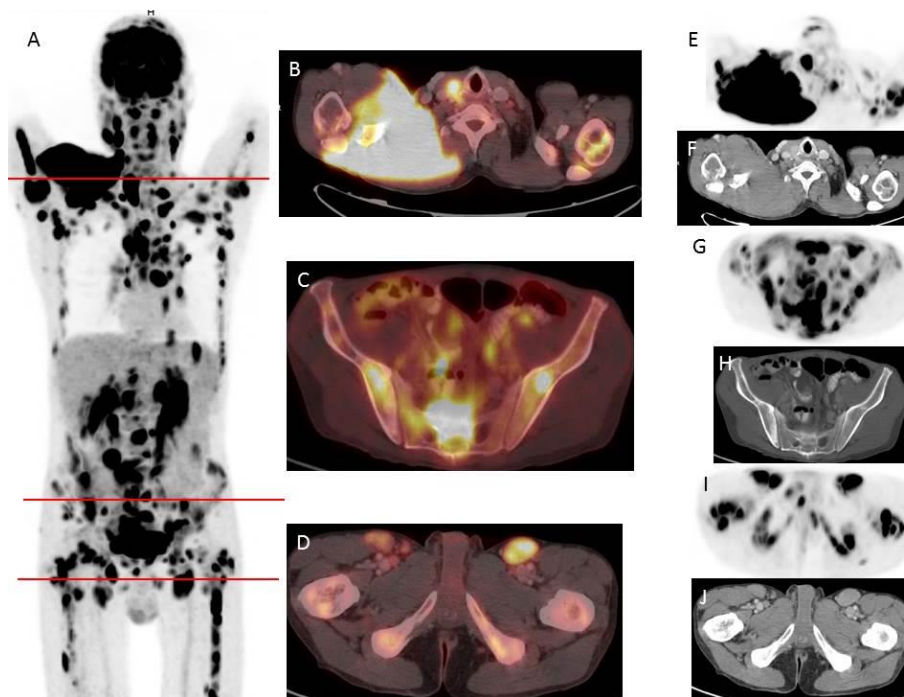
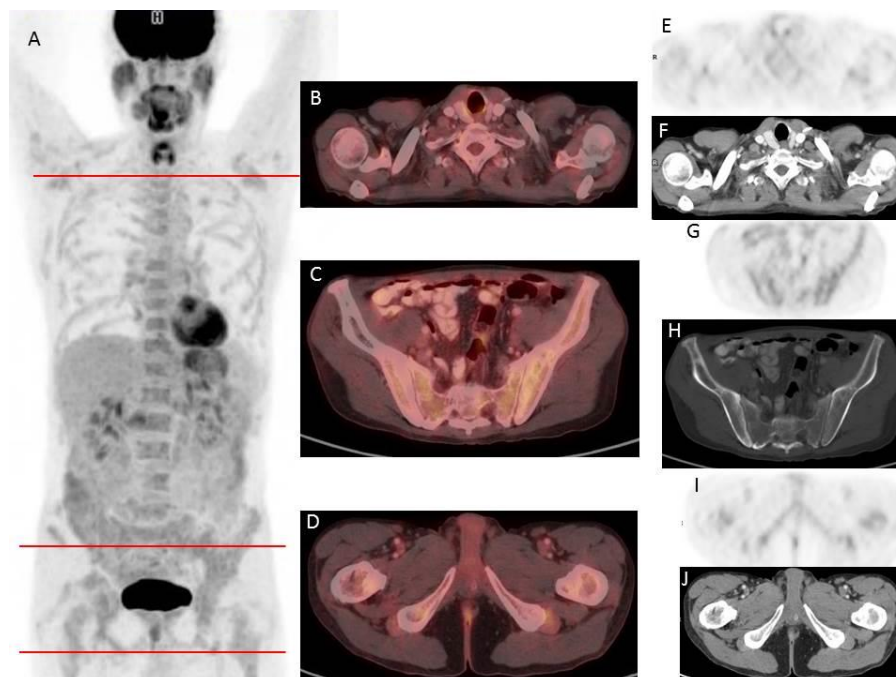


Figura 15



Figuras 14 y 15. Estudios inicial y postratamiento de un paciente varón de 61 años con diagnóstico de LDCGB. El estudio de ^{18}F FDG PET/TC inicial muestra intensa captación de glucosa en una masa en el hombro derecho, ganglionar supra e infradiafragmática y ósea. En el estudio al final del tratamiento se aprecia resolución completa de todos los focos de captación con disminución del tamaño de las adenopatías y sin lesiones óseas.

6.5 AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR

6.5.1 TCMD64

Tabla 13. Resultados para valoración de la afectación extraganglionar con TCMD64 comparado con el estándar de referencia.

		AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR: CLÍNICO		
		No (%)	Sí (%)	Total (%)
AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR: TCMD64	No (%)	31 (41,3)	8 (10,7)	39 (52)
	Sí (%)	11 (14,7)	25 (33,3)	36 (48)
	Total (%)	42 (56)	33 (44)	75 (100)
k:0,433				

Comparado con el estándar de referencia, la sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad extraganglionar fueron del 76 % (IC 95%: 53- 86) y 74 % (IC 95%: 57-81), con un VPP y un VPN de 70% y 79%.

6.5.2 ¹⁸FDG PET/TC

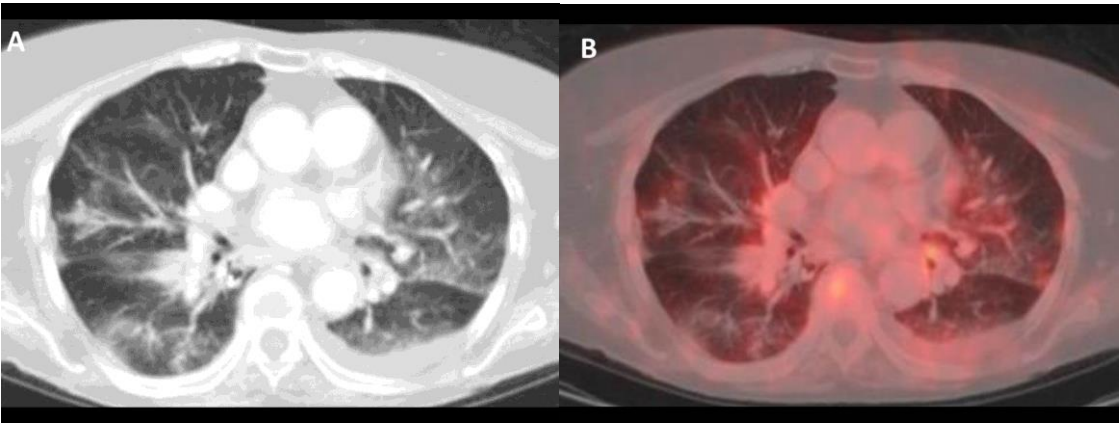
Comparado con el estándar de referencia, la sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad extraganglionar fueron del 89 % (IC 95%: 62-90) y 84 % (IC 95%: 49-76), con un VPP y un VPN de 89% y 84%.

Tabla 14. Resultados para valoración de la afectación extraganglionar con ¹⁸FDG PET/TC comparado con el estándar de referencia.

		Afectación extraganglionar: Clínico		
		No (%)	Sí (%)	Total (%)
Afectación extraganglionar: ¹⁸ FDG PET/TC	No (%)	21 (34)	4 (6)	25 (40)
	Sí (%)	4 (6)	33 (34)	37 (60)
	Total (%)	25 (40)	37 (60)	62 (100)

k: 0,732

Figura 16. Varón de 43 años con diagnóstico de LDCGB estadio IV. El TC con ventana de pulmón muestra engrosamiento peribronquial y perivascular bilateral y difuso (A) sin captación de ¹⁸FDG en el PET/TC (B). La biopsia transbronquial reveló afectación linfomatosa por lo que este caso corresponde con un falso negativo del ¹⁸FDG PET/TC.



6.6 AFECTACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA

6.6.1 TCMD64

Tabla 15. Resultados para valoración de la afectación de la MO con TCMD64 comparado con la BMO.

		AFECTACIÓN MO: BMO		
		No (%)	Sí (%)	Total (%)
AFECTACIÓN MO: TCMD64	No (%)	73 (80)	15 (16,7)	88 (96,7)
	Sí (%)	1 (1,1)	2 (2,2)	3 (3,3)
	Total (%)	74 (81,1)	17 (18,6)	91 (100)

Comparado con el estándar de referencia, la sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad en la médula ósea fueron del 11 % (IC 95%: 1-34) y 98 % (IC 95%: 90-100), con un VPP y un VPN de 67% y 82%.

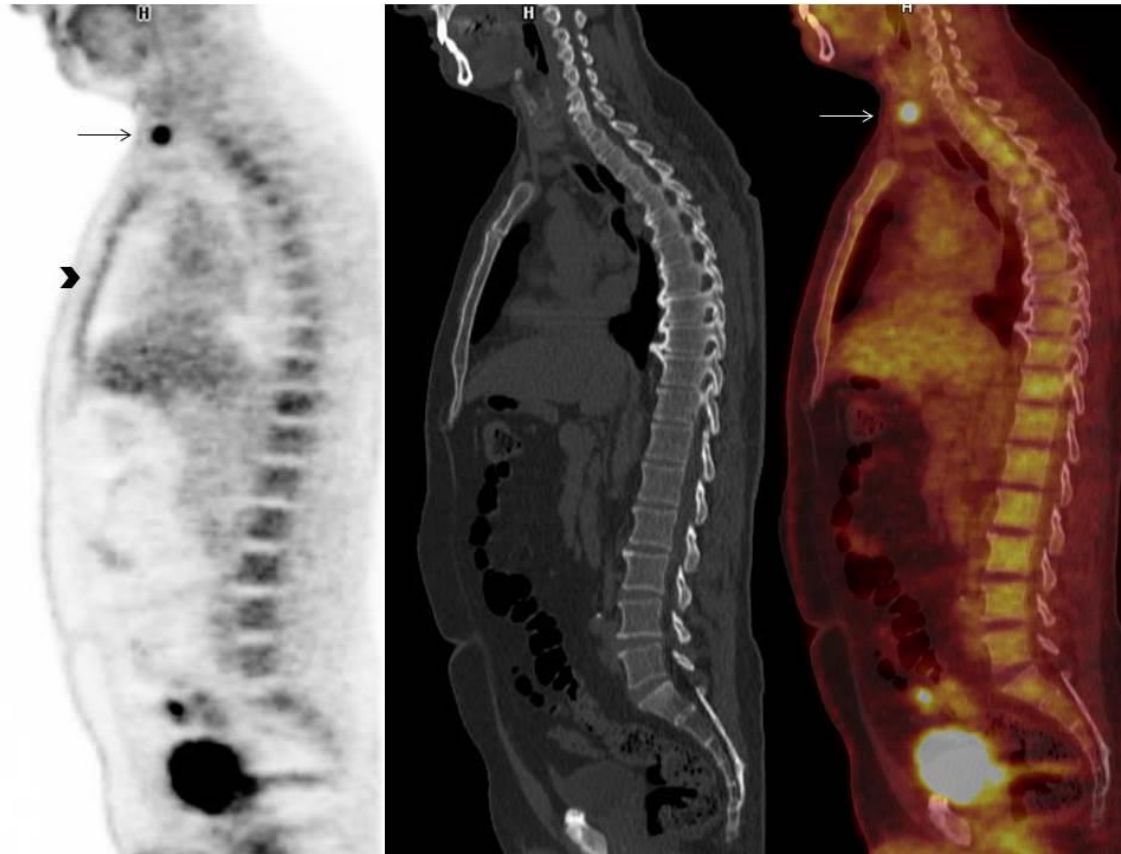
6.6.2 ¹⁸FDG PET/TC

Tabla 16. Resultados para valoración de la afectación de la MO con ¹⁸FDG PET/TC comparado con la BMO.

		AFECTACIÓN MO: BMO		
		No (%)	Sí (%)	Total (%)
AFECTACIÓN MO: ¹⁸ FDG PET/TC	No (%)	64 (71)	8 (9)	72 (80)
	Sí (%)	6 (6,7)	12 (13,3)	18 (20)
	Total (%)	70 (78)	20 (22)	90 (100)

Comparado con el estándar de referencia, la sensibilidad y especificidad de la ¹⁸FDG PET/TC para la detección de enfermedad en la médula ósea fueron del 60 % (IC 95%: 38-78) y 91 % (IC 95%: 82-96), con un VPP y un VPN de 67% y 91%.

Figura 17. Paciente varón de 68 años con diagnóstico de LDCGB. En el estudio inicial con ^{18}F FDG PET/TC se aprecia captación de ^{18}F FDG focal en un ganglio cervical (flecha), así como captación difusa en la médula ósea del esternón y los cuerpos vertebrales (punta de flecha). La biopsia de médula ósea descartó infiltración de la misma. Se trata por tanto de un caso de falso positivo de la ^{18}F FDG PET/TC



6.7 RESPUESTA FINAL EN LOS PACIENTES CON LH: TCMD64 VS 18FDG PET/TC

Todos los pacientes con LH que fueron asignados a la rama de TC (n=37) fueron evaluados al final del tratamiento con TC y también con ¹⁸FDG PET/TC. La concordancia fue muy buena. 34 alcanzaron respuesta completa (91,9%) y 3 respuesta parcial (8,1%).

Tabla 17. Resultados para valoración final de los pacientes con LH con TCMD64

		RESPUESTA CLÍNICA FINAL				S	E
		RC (%)	RP (%)	PE (%)	Total (%)	(IC 95%)	(IC 95%)
RESPUESTA TCMD64	RC (%)	25 (67,5)	2 (5,4)	0	27 (72,9)	75 (58-87)	83 (54-96)
	RP (%)	7 (18,9)	1 (2,7)	0	8 (21,6)	33 (0,5-87)	73 (62-90)
	PE (%)	1 (2,7)	0	1 (2,7)	2 (5,4)	100 (17-100)	97 (84-100)
	Total (%)	33 (89)	3 (8,1)	1 (2,7)	37 (100)		

La TCMD64 presenta unos valores de S y E altos en la detección de respuesta completa y de progresión de la enfermedad en los pacientes con LH. Sin embargo, la detección de respuesta parcial no es muy adecuada.

Tabla 18. Resultados para valoración final de los pacientes con LH con ^{18}F FDG PET/TC

RESPUESTA ^{18}F FDG PET/TC	RESPUESTA CLÍNICA FINAL				S	E
		RC (%)	RP (%)	PE (%)	Total (%)	(IC 95%)
	RC (%)	32 (86,5)	3 (8,1)	0	35 (94,6)	97 (83-100)
	RP (%)	1 (2,7)	0	0	1 (2,7)	97 (83-100)
	PE (%)	0	0	1 (2,7)	1 (2,7)	100 (88-100)
	Total (%)	33 (89)	3 (8,1)	1 (2,7)	37 (100)	

La ^{18}F FDG PET/TC presenta unos valores de S y E excelentes en la detección de respuesta completa y de progresión de la enfermedad en los pacientes con LH. Sin embargo, la sensibilidad para la detección de respuesta parcial es muy baja, mientras que la especificidad es alta.

6.8 VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR TCMD64

En dos de los cinco centros participantes en el estudio se realizó una doble lectura independiente de los estudios de TCMD64 inicial, obteniendo una concordancia moderada entre las dos ($k=0.618$) en la valoración del estadio de Ann Arbor.

Tabla 19. Resultados para valoración de la variabilidad interobservador en el estudio inicial con TCMD64

		Estadio L2				
		I	II	III	IV	Total
Estadio L1	I	5	0	0	0	5
	II	1	7	0	1	9
	III	0	0	10	2	12
	IV	2	1	4	6	13
	Total	8	8	14	9	39

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Una de las principales limitaciones de los estudios de imagen en los pacientes con linfoma es la dificultad para confirmar la afectación de todos los lugares en los casos de afectación diseminada. En la mayoría de los enfermos no sería ético ni práctico analizar histológicamente todas las anomalías detectadas por los métodos de diagnóstico por imagen. Asimismo, tampoco es posible excluir enfermedad en sitios sin aparentes alteraciones en las pruebas de imagen.

En año 2014 se establecieron las recomendaciones para el uso de la ^{18}F FDG PET/TC en la estadificación y en la valoración de la respuesta al tratamiento de los pacientes con linfoma tras varias reuniones en el 12º Congreso Internacional de Linfoma Maligno. Se reflejan en la clasificación de Lugano, que incluye la ^{18}F FDG PET/TC en los protocolos de evaluación de la respuesta al final del tratamiento en los linfomas de Hodgkin. También, incluye un consenso en el uso de la ^{18}F FDG PET/TC en la estadificación y monitorización de la respuesta.

En nuestro estudio comparamos de manera prospectiva el papel de la ^{18}F FDG PET/TC y la TCMD64 en la estadificación inicial y en la respuesta al final del tratamiento de los pacientes con linfoma.

7.1 ESTUDIO INICIAL: TCMD64 VS ^{18}F FDG PET/TC

La TCMD64 clasificó correctamente el 100% de los pacientes con linfoma en estadio III. En los estadios IV los errores se debieron a a) Infraestadificación por no detectar adecuadamente la afectación de la médula ósea y b) Sobrestadificación por considerar como afectación lesiones óseas que no correspondían a linfoma. No consideramos en la discusión el paciente clasificado como estadio IV por afectación del sistema nervioso

central , que en la nueva clasificación corresponde con un estadio IE debido a que en el momento de la inclusión en el estudio aún no se había publicado la nueva clasificación (Lugano, 2014) (7).

Comparado con estudios previos, nuestros resultados confirman las limitaciones de la TC por la tasa de falsos negativos, principalmente en la detección de la infiltración de la médula ósea (31,32). Sin embargo, en los estudios prospectivos revisados, no se indicaba el número de detectores de la TC, excepto en el publicado previamente por nuestro grupo donde se especifica que se realiza con TC de 4 detectores (32).

La ^{18}F FDG PET/TC clasificó correctamente al 100% de los pacientes en estadios I, III y IV.

Destaca el alto porcentaje de pacientes correctamente estadiados con afectación extraganglionar e infiltración de la médula ósea.

Conforme avanza el conocimiento molecular de estas enfermedades se están desarrollando nuevas terapias y combinaciones de tratamientos que deben ser personalizadas para minimizar la toxicidad en los pacientes. Por este motivo es necesario realizar un diagnóstico lo más preciso posible para estratificar el riesgo individual y adecuar el tratamiento. En este sentido se está evaluando el papel de la ^{18}F FDG PET/TC como marcador metabólico (45,46,47,48) pero son necesarios más estudios para concretar la influencia del SUVmax o el volumen metabólico en el mal pronóstico de los pacientes (49). Además, la ^{18}F FDG PET/TC permite dirigir la biopsia en pacientes con sospecha de linfoma (50).

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, tanto la TCMD64 como la ^{18}F FDG PET/TC clasifican adecuadamente a los pacientes en el estudio inicial. La TCMD64 estadió correctamente un 89,5% de los pacientes y la ^{18}F FDG PET/TC el 97,8%, Nuestros resultados coinciden con los datos previos referidos en la literatura

(32,51), mostrando una leve superioridad de la ^{18}F FDG PET/TC con respecto a la TCMD64. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en lo que concierne a la estadificación inicial de los tres tipos de linfomas con avidéz por la ^{18}F FDG estudiados. Estos datos son similares a los obtenidos por La Fougère y Fuertes (51,52) en estudios prospectivos que concluyen que, si bien la PET/TC detecta mayor número de lesiones, no modifica el estadio ni el tratamiento en linfomas agresivos (53). En la valoración inicial de los pacientes con linfoma, según el estudio retrospectivo de Pelosi, la PET/TC clasificaría adecuadamente un 93,8% de los pacientes y la combinación de TC y BMO el 89,2% (54). En resumen, teniendo en cuenta todos estos resultados, cualquiera de las dos pruebas podría ser indicada para la estadificación inicial en los tres tipos de linfoma analizados, dependiendo de la disponibilidad.

Según la clasificación de Lugano, dentro de las recomendaciones para el estudio inicial de pacientes con linfoma, se incluye la realización de TC con contraste iv para mejor valoración anatómica y planificación pre-radioterapia (55). Otros estudios (56,57) descartan la realización de TC con contraste iv para completar la ^{18}F FDG PET/TC en los casos en los que el componente TC se haya efectuado sin contraste. Concluyen que, aunque pueda aportar alguna información adicional, ésta no sería clínicamente significativa y no modificaría el estadio clínico ni la actitud terapéutica, por lo que sería necesario optimizar los protocolos de estudio de estos pacientes para no duplicar exploraciones y disminuir la dosis de radiación recibida. En nuestro estudio esta situación se solventó al realizar la ^{18}F FDG PET/TC con administración de contraste iv.

7.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO: TCMD64 VS ^{18}F FDG PET/TC

Los resultados de nuestro estudio son excelentes para la ^{18}F FDG PET/TC, encontrando una concordancia de casi el 98% con el estándar de referencia. Sin embargo, son insuficientes para la TCMD64. Encontramos una baja concordancia que no alcanza el

80% entre la TCMD64 y el estándar de referencia a la hora de estudiar el estadio al final del tratamiento. Esto es debido a la tendencia de la TCMD64 para sobrevalorar el estadio de los pacientes. La principal razón para infraestimar la respuesta fue la detección de adenopatías residuales de tamaño patológico sin infiltración maligna (n=8). Un estudio reciente en 87 pacientes con LDCGB analizó la aparición de captación de FDG en ganglios cervicales después del tratamiento. La mayoría de los ganglios cervicales con captación de FDG que aparecían tras el tratamiento eran benignos (58).

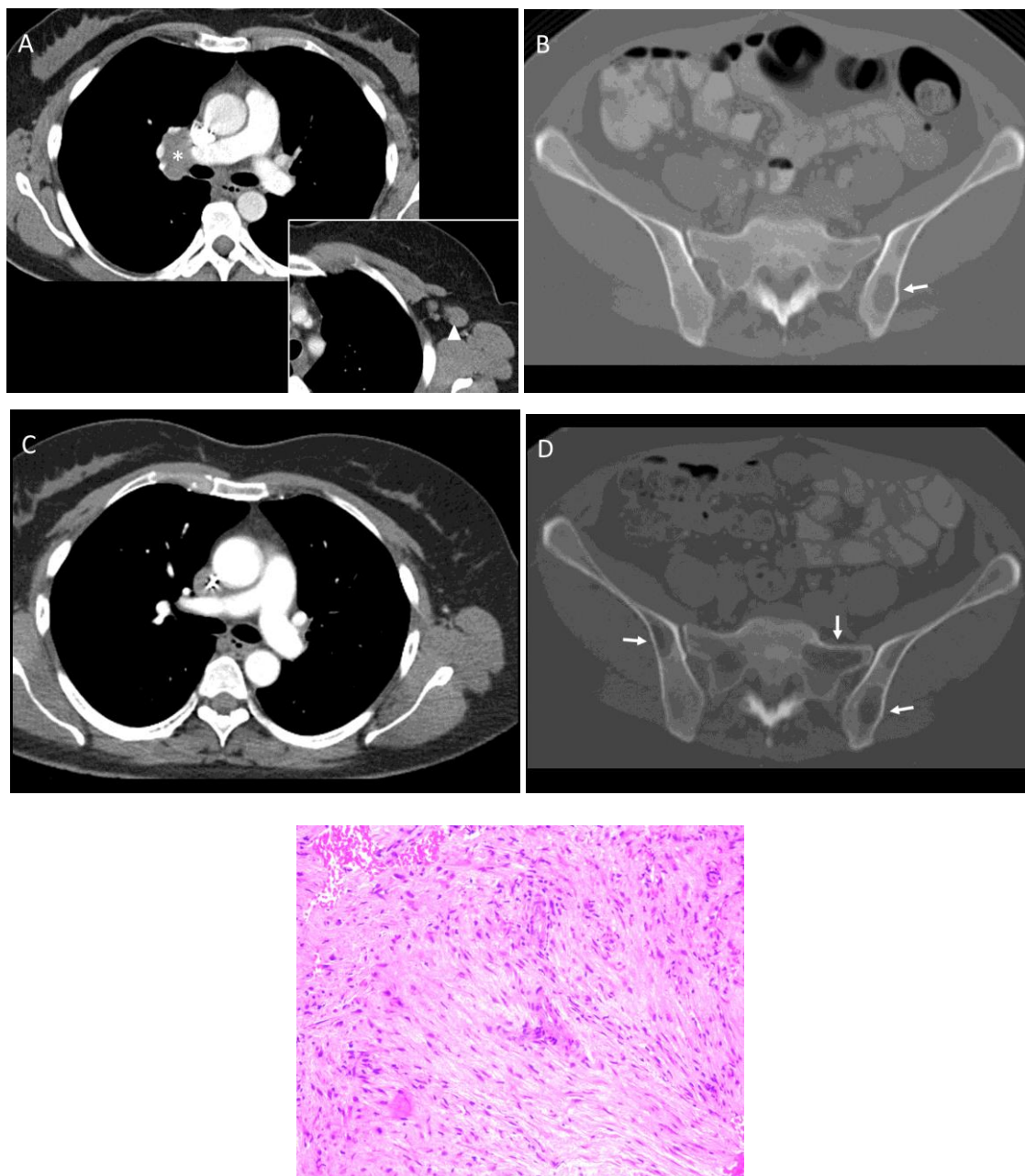
Los cambios postratamiento en la TCMD64 incluyen el hallazgo de masas residuales, fundamentalmente cuando la lesión inicial era un gran conglomerado adenopático, y la persistencia de lesiones óseas. Hasta en dos tercios de los pacientes la TCMD64 puede detectar masas residuales (59). En estos casos, y empleando tanto los criterios RECIST como la clasificación de Lugano, se concluye como respuesta parcial o enfermedad estable. Es en esta situación donde la ^{18}F FDG PET/TC se muestra más útil y con su capacidad para detectar actividad metabólica confirma el grado real de respuesta al tratamiento (60). Un estudio de ^{18}F FDG PET/TC negativo al final del tratamiento excluye la presencia de tumor residual viable con un alto grado de seguridad tanto en el linfoma de Hodgkin como en el LDCGB, con un alto valor predictivo negativo en el caso del LH (61). No obstante es importante tener en cuenta los hallazgos de la TC en el estudio postratamiento debido a la relación que existe entre la presencia de masas residuales de tamaño superior a 2 cm y las tasas de recidiva postratamiento tanto en el LH como en el LDGCB (62).

Por otro lado, al evaluar a los pacientes tras el tratamiento, es necesario tener en cuenta el tipo de terapia aplicada. La aparición de nuevos tratamientos, entre ellos la inmunoterapia, que pueden modificar el comportamiento de estos tumores implica la actualización constante de los criterios de respuesta con ambas técnicas diagnósticas (63).

Figura 18. Mujer de 72 años con diagnóstico de linfoma folicular estadio II. En el estudio de TCMD64 inicial se apreciaba una gran masa mediastínica hipodensa (asterisco) en las imágenes axial (A) y reconstrucción coronal (B). También presentaba derrame pleural derecho (punta de flecha). Tras finalizar el tratamiento e incluso tres años después (C) persiste una lesión de partes blandas de tamaño menor, con calcificaciones, en relación con lesión residual (flecha) en una paciente en remisión completa. Se trata de un caso de falso positivo del TCMD64



Figura 19. Mujer de 50 años con diagnóstico de linfoma folicular estadio IV. En el estudio inicial (A y B) se aprecian adenopatías de tamaño significativo en el hilio derecho (asterisco) y axilar izquierda (punta de flecha), y una lesión lítica en el hueso ilíaco izquierdo (flecha). En la valoración postratamiento (C y D) se han resuelto las adenopatías en el tórax mientras que han aparecido nuevas lesiones óseas (flechas). Se trata de un caso falso positivo del TCMD64 debido a que se demostró mediante biopsia la ausencia de afectación linfomatosa en las lesiones óseas (E).



7.3 AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR TCMD64 VS ¹⁸FDG PET/TC

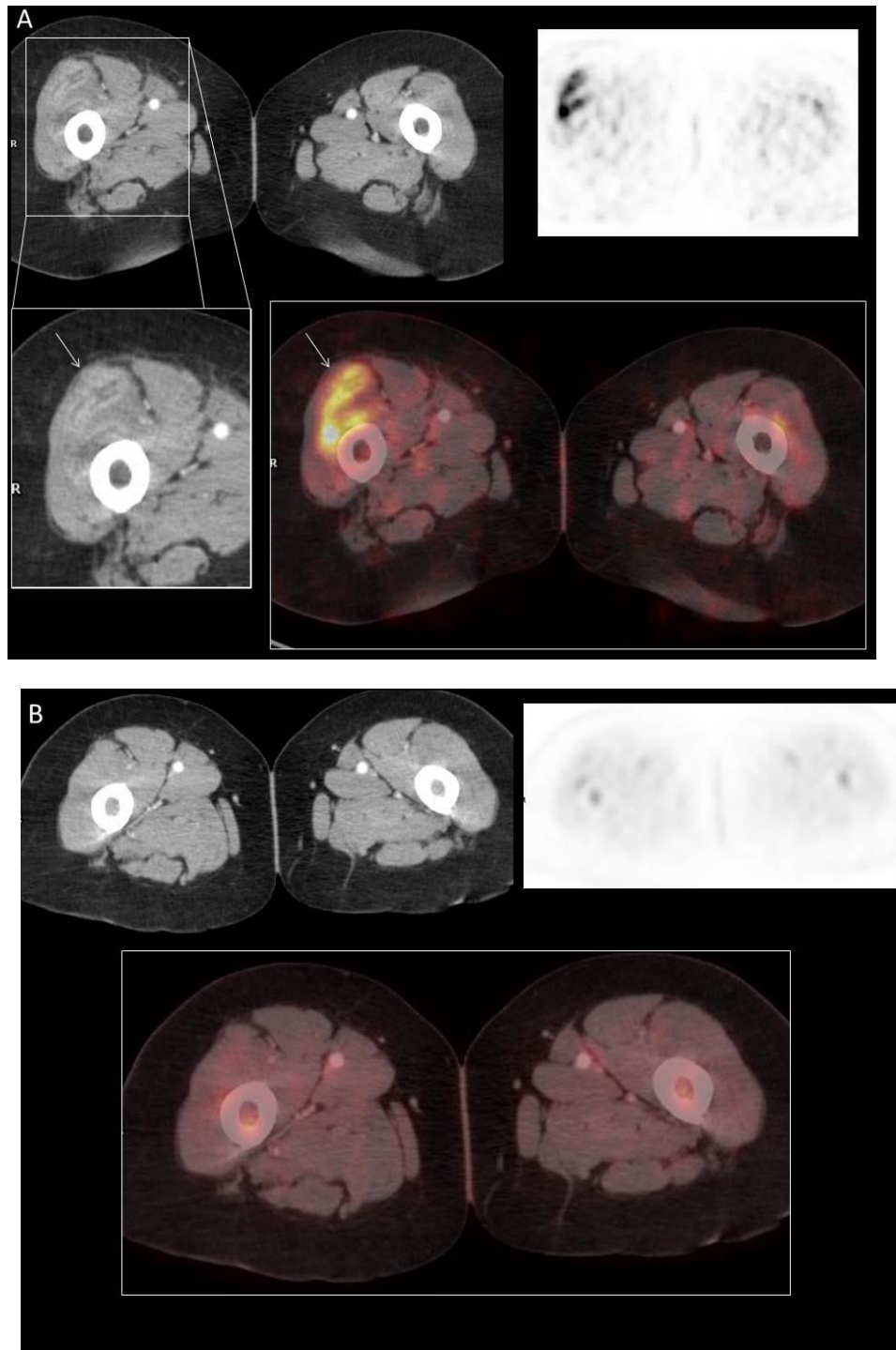
En cuanto a las lesiones extranodales, las causas de error fueron considerar afectación pulmonar por linfoma la presencia de infiltrados inflamatorios/infecciosos o un caso de infarto pulmonar que posteriormente se confirmó como tromboembolismo pulmonar con un angioTC. Otra discrepancia fue debida a la aparición de una masa amigdalara con adenopatías cervicales que se consideró como progresión de la enfermedad mientras que en realidad correspondía con un carcinoma escamoso primario de la amígdala con remisión completa de su linfoma.

Nuestros resultados concuerdan con los datos recogidos en la literatura. La ¹⁸FDG PET/TC tiene una sensibilidad y especificidad mayores que la TC con contraste intravenoso en el estudio de la afectación extraganglionar (64). La TC se encuentra limitada en los casos en los que un órgano extraganglionar presenta infiltración difusa pero un aspecto morfológico normal y en estas ocasiones la ¹⁸FDG PET/TC detecta mejor la afectación (65).

En casos de afectación hepática o esplénica difusa la ¹⁸FDG PET/TC presenta unas tasas de detección superiores a las del TC (66,67). Además, el SUVmax se correlaciona con el Índice Pronóstico Internacional y podría constituir un marcador metabólico que empeore el pronóstico del paciente (47).

La ¹⁸FDG PET/TC tiene como limitación la avidez por la glucosa de procesos inflamatorios en localizaciones que también pueden verse afectadas por linfoma, como el anillo de Waldeyer o los pulmones, que conlleva una alta tasa de falsos positivos. En estos casos es importante valorar detenidamente los hallazgos del componente de TC y la clínica del paciente para determinar si las alteraciones corresponden o no con afectación por linfoma y así clasificar adecuadamente al paciente (65).

Figura 20. Paciente mujer de 62 años con diagnóstico de LDCGB estadio IV. El estudio inicial de 18FDG PET/TC muestra asimetría entre los músculos cuádriceps con engrosamiento del derecho que asocia realce heterogéneo con contraste yodado intravenoso y captación de 18FDG (A, flecha). La histología mostró infiltración por linfoma. En el estudio postratamiento (B) se objetiva resolución completa de todas las alteraciones tanto morfológicas como metabólicas.



Afectación de la médula ósea

Entre las localizaciones de afectación extraganglionar destaca la infiltración de la médula ósea por el linfoma, que traduce enfermedad diseminada y además empeora el pronóstico de los pacientes tanto en los casos de LH como en los de LF y LDCGB (68,69).

En la rama de TCMD64 nuestros datos confirman la escasa exactitud diagnóstica para la detección de infiltración de la médula ósea. Mientras que en la valoración con ^{18}F FDG PET/TC los valores de S (60%) y E (91%) están dentro de los rangos de la literatura (70).

Consideramos el estándar de referencia los datos obtenidos en la BMO de rutina, por lo que no comparamos la exactitud diagnóstica de la ^{18}F FDG PET/TC con la de la BMO.

En los estudios que comparan las dos técnicas se concluye que la prueba híbrida es superior a la BMO (71) y presenta una S y E de 94% y 100% mientras que el estudio histológico tiene una S y E del 40% y 100% respectivamente en los pacientes con LDGCB (30).

Se está evaluando la posibilidad de obviar la realización de biopsia de médula ósea en función de los datos obtenidos en la ^{18}F FDG PET/TC en algunas situaciones determinadas (72,73). Por su alto valor predictivo negativo, en casos en los que el estudio de ^{18}F FDG PET/TC no detectase afectación de la médula ósea al final del tratamiento podría no ser necesaria la biopsia de confirmación (74), igual que en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en estadios I o II en la ^{18}F FDG PET/TC inicial (75).

Sin embargo, otros estudios destacan una baja sensibilidad con una alta especificidad de la ^{18}F FDG PET/TC en la detección de infiltración de la médula ósea (76,77) similar a los datos obtenidos en nuestro trabajo. Concretamente, en el estudio del linfoma

folicular, Barrington concluye que la ^{18}F FDG PET/TC es más sensible que la TC en la detección de afectación por linfoma en múltiples localizaciones exceptuando en la infiltración de la médula ósea (78), por lo que no podría evitarse la realización de BMO, con lo que estamos de acuerdo.

Se ha descrito que la detección de infiltración de la médula ósea en la ^{18}F FDG PET/TC tiene valor pronóstico (79) pero también es importante la histología de la muestra obtenida en la BMO (80).

Tanto los estudios retrospectivos revisados (81,82,83) como el metaanálisis realizado en 2014 por Adams (84) concluyen que la evaluación de los pacientes con LDCGB la ^{18}F FDG PET/TC y la BMO constituyen técnicas diagnósticas complementarias en las que la primera se puede emplear como guía para realizar la punción en el lugar de mayor afectación.

7.4 EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN AL FINAL DEL TRATAMIENTO: TCMD64 VS ^{18}F FDG PET/TC

Todos los pacientes independientemente de la rama asignada TCMD64 (n= 37) y ^{18}F FDG PET/TC (n=35) fueron evaluados al final del tratamiento con estudio de ^{18}F FDG PET/TC. La concordancia fue perfecta con respecto al estándar de referencia.

Según nuestros resultados, ambas pruebas diagnósticas clasifican adecuadamente a los pacientes según su respuesta al tratamiento según los criterios de Cheson aunque la ^{18}F FDG PET/TC presenta mejor exactitud diagnóstica.

Estos datos coinciden con los estudios previos publicados por Cheson y modificados en la clasificación de Lugano (7).

7.5 VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR TCMD64

El análisis de la variabilidad interobservador tiene gran importancia en los estudios de pruebas diagnósticas y proporciona información valiosa acerca de su aplicabilidad (85).

Son escasos los estudios que analizan la variabilidad interobservador en la lectura de TC en los linfomas y en la mayoría de ellos no se especifica el número de detectores o se han realizado con 4 o menos detectores. Fletcher y cols. (86), en una revisión retrospectiva de 59 estudios de TC diagnóstico cervicotorácico en niños con LH y afectación supradiaphragmática, analizan la variabilidad en la lectura por radiólogos expertos y no expertos, observando una concordancia baja ($k < 0,4$) entre radiólogos expertos en un tercio de las localizaciones nodales y extranodales estudiadas y una concordancia moderada ($k = 0,4-0,75$) en los otros dos tercios. Entre radiólogos expertos y no expertos la concordancia es menor. Esta variabilidad es importante a la hora de realizar la estadificación inicial y la planificación de la RT por lo que consideran que se deben realizar más estudios prospectivos y llegar a un consenso en la interpretación y comunicación de los hallazgos. Este consenso se refleja en la clasificación de Lugano, que incluye la interpretación de las imágenes de TC y de ^{18}F FDG PET/TC.

Nuestros datos concuerdan con las cifras comunicadas en los estudios previos revisados, observando una concordancia buena-moderada entre la valoración por radiólogos con un grado similar de experiencia a la hora de realizar el estadiaje inicial de pacientes con diagnóstico de linfoma con TCMD64, mínimamente superior a otros estudios sin diferencias significativas.

A diferencia de la TC, sí que se han realizado numerosos estudios que evalúan la variabilidad interobservador de la ^{18}F FDG PET/TC. Entre ellos destacan los análisis de Barrington et al. (87) de los linfomas de Hodgkin en un estudio multicéntrico y de Itti y Dupuis (88,89) sobre los LDCGB y los linfomas foliculares respectivamente. Todos ellos concluyen que el ^{18}F FDG PET/TC tiene una buena concordancia interobservador con unos valores de k que oscilan entre 0,5 y 0,85 (90), que mejora con el entrenamiento de los profesionales encargados de leer los estudios (91). Sin embargo, la concordancia a la hora de valorar la respuesta no es tan buena (92).

7.6 OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Uno de los principales inconvenientes que presentan tanto el TCMD64 como la ^{18}F FDG PET/TC es la radiación a la que son sometidos los pacientes. En este sentido se están evaluando técnicas diagnósticas alternativas que disminuyan la dosis de radiación, teniendo en cuenta el número de exploraciones sucesivas que van a requerir a lo largo de su vida estos pacientes.

La RM de cuerpo entero presenta una excelente concordancia con la ^{18}F FDG PET/TC en el estudio inicial y en la valoración de la respuesta de los pacientes con linfoma (93). En 2015 Regacini publicó un metaanálisis que mostró una correlación del 90% ($k=0,871$ $p<0,0001$), con una S para la RMCE del 59-100% y del 63-100% para la PET/TC (94). Comparado con la TC, la RMCE con secuencias T1, T2 y difusión también presenta buenos valores de exactitud diagnóstica en un estudio prospectivo que incluía a 108 pacientes (95).

Como principales ventajas están la ausencia de radiación ionizante, la posibilidad de obviar la administración de contraste iv y la relativa disponibilidad de esta técnica en nuestro medio.

En pacientes pediátricos se ha propuesto el uso de RM de cuerpo entero como prueba diagnóstica inicial para el linfoma. En un estudio de 36 niños con linfoma se realizó RM de cuerpo entero, incluyendo secuencia de difusión, y ^{18}F FDG PET/TC. Los resultados indican que la RM de cuerpo entero es válida para la estadificación de pacientes pediátricos con linfoma y podría ser una alternativa a la ^{18}F FDG PET/TC libre de radiación ionizante(96).

Por otro lado, la PET/RM también ha mostrado ser una buena alternativa a la ^{18}F FDG PET/TC (97), con una disminución de la radiación administrada de hasta el 45% en pacientes pediátricos (98) aunque se trata de una técnica poco disponible en nuestro medio. Ambas técnicas son equivalentes en lo que concierne a la detección de afectación por linfoma pero no existe correlación entre los valores de SUV y los de ADC (99) y traducen fenómenos biológicos independientes (100). Ambas pruebas presentan buenas tasas de detección de infiltración de la médula ósea (101,102).

Además, en localizaciones con alta actividad glucolítica basal como el SNC, la RM convencional constituye la prueba de elección para la evaluación de los pacientes con linfoma tanto primario como secundario (103).

7.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo no está exento de limitaciones. En primer lugar, las derivadas de la inclusión de los pacientes en el estudio debido al hecho de que se trataba de un estudio multicéntrico y prospectivo basado en la colaboración de múltiples especialistas (hematólogos, patólogos, médicos nucleares y radiólogos) con unos criterios de inclusión y exclusión muy estrictos.

En segundo lugar, a la hora de evaluar las imágenes clínicas pueden existir sesgos de supra o infraestimación aunque la evaluación de la respuesta al tratamiento se redujo al emplear los criterios RECIST y PERCIST.

Finalmente, inherente a la naturaleza de la enfermedad estudiada y al igual que en otros trabajos publicados, la imperfección del patrón oro debido a la imposibilidad de verificar histológicamente todas las posibles anormalidades detectadas por los métodos de imagen.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1- Nuestro estudio muestra una excelente estadificación inicial con respecto al estándar de referencia mediante ambas pruebas de imagen, TCMD64 y ^{18}F FDG PET/TC en el estudio de los pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (subtipos: LBDCG y LF), por lo que pueden utilizarse indistintamente dependiendo de la disponibilidad en cada centro, en nuestro medio.

2. La ^{18}F FDG PET/TC es superior a la TCMD64 en el estudio de los pacientes con linfoma al final del tratamiento según el resultado final expresado en términos de respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC) y progresión de la enfermedad (PE).

3- La ^{18}F FDG PET/TC es superior a la TCMD64 en la detección de afectación extraganglionar, incluyendo la infiltración de la médula ósea. En nuestro medio la ^{18}F FDG PET/TC no debería sustituir a la BMO en la evaluación de los pacientes con linfoma pero podría constituir la técnica de elección para guiar la biopsia a la región más afectada.

4- Los resultados de los LH en el estudio de la respuesta final de nuestro estudio es óptima y comparable a los criterios de Cheson

5- La interpretación de los hallazgos de la TCMD64 presenta una buena concordancia interobservador en el estudio inicial de los pacientes con linfoma.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* (2013) 63(1):11-30.
- (2) Alvarez Paez AM, Nogueiras Alonso JM, Serena PA. 18F-FDG-PET/CT in lymphoma: two decades of experience. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* (2012) 31(6):340-9.
- (3) Ferris TJ, Garcia CJ, Lopez Andreu JA, Clar GS, Berbel TO. [Risk factors for Hodgkin's lymphomas]. *An Esp Pediatr* (2001) 55(3):239-43.
- (4) Ferris TJ, Garcia CJ, Berbel TO, Clar GS. [Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas]. *An Esp Pediatr* (2001) 55(3):230-8.
- (5) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* (2016) 127(20):2375-90.
- (6) Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med* (2005) 35(3):165-75.
- (7) Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* (2015) 4(1):5-3865.
- (8) Fallanca F, Alongi P, Incerti E, Gianolli L, Picchio M, Kayani I, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL: a comparison of the Deauville Criteria (DC) and the International Harmonization Project Criteria (IHPC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2016) 43(10):1837-48.

- (9) Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiographics* (2007) 27(5):1335-54.
- (10) Dupas B, Augeul-Meunier K, Frampas E, Bodet-Milin C, Gastinne T, Le GS. Staging and monitoring in the treatment of lymphomas. *Diagn Interv Imaging* (2013) 94(2):145-57.
- (11) Rabbani M, Sarraimi AH. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy for diagnosis of mediastinal mass lesions: Experience with 110 cases in two university hospitals in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* (2016) 5:152. eCollection@2016.:152.
- (12) Tokue H, Hirasawa S, Morita H, Koyma Y, Miyazaki M, Shibuya K, et al. Percutaneous image-guided biopsy for non-mass-forming isolated splenomegaly and suspected malignant lymphoma. *PLoS One* (2014) 9(11):e111657.
- (13) Shimizu I, Okazaki Y, Takeda W, Kirihaara T, Sato K, Fujikawa Y, et al. Use of percutaneous image-guided coaxial core-needle biopsy for diagnosis of intraabdominal lymphoma. *Cancer Med* (2014) 3(5):1336-41.
- (14) Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* (2008) 111(2):504-16.
- (15) Keil S, Behrendt FF, Stanzel S, Suehling M, Jost E, Muhlenbruch G, et al. RECIST and WHO criteria evaluation of cervical, thoracic and abdominal lymph nodes in patients with malignant lymphoma: manual versus semi-automated measurement on standard MDCT slices. *Rofo* (2009) 181(9):888-95.
- (16) Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* (2001) 120(2):521-7.

- (17) Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* (2006) 354(5):496-507.
- (18) Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* (2003) 101(10):3875-6.
- (19) Truong MT, Viswanathan C, Carter BW, Mawlawi O, Marom EM. PET/CT in the thorax: pitfalls. *Radiol Clin North Am* (2014) 52(1):17-25.
- (20) Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* (2002) 225(2):575-81.
- (21) Costa DC, Visvikis D, Crosdale I, Pigden I, Townsend C, Bomanji J, et al. Positron emission and computed X-ray tomography: a coming together. *Nucl Med Commun* (2003) 24(4):351-8.
- (22) Garcia Garzon JR, Rodriguez A, Cabrera A. [Positron emission tomography/computed tomography with 18F-FDG. PET Working Group. Procedures Committee of the Spanish Society of Nuclear Medicine]. *Rev Esp Med Nucl* (2009) 28(2):85-9.
- (23) Maldonado A. [Oncologic PET-CT: the importance of a multidisciplinary team]. *Radiologia* (2009) 51(1):6-14.
- (24) Cho SF, Chang CC, Liu YC, Chang CS, Hsiao HH, Liu TC, et al. Utilization of 18F-FDG PET/CT as a staging tool in patients with newly diagnosed lymphoma. *Kaohsiung J Med Sci* (2015) 31(3):130-7.
- (25) Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol* (2006) 17(1):117-22.

- (26) Bar-Shalom R. Normal and abnormal patterns of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in lymphoma. *Radiol Clin North Am* (2007) 45(4):677-vii.
- (27) Pinilla I, Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N. Integrated FDG PET/CT: Utility and Applications in Clinical Oncology. *Clin Med Oncol* (2008) 2:181-98. Epub;2008 Sep;19:181-98.
- (28) Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* (2004) 6(6):411-6.
- (29) Shaikh F, Savells D, Awan O, Inayat F, Chaudhry A, Jerath N, et al. Quantitative Imaging Analysis of FDG PET/CT Imaging for Detection of Central Neurolymphomatosis in a Case of Recurrent Diffuse B-Cell Lymphoma. *Cureus* (2015) 7(11):e379.
- (30) Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* (2013) 122(1):61-7.
- (31) Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol* (2006) 135(3):293-302.
- (32) Pinilla I, Gomez-Leon N, Del Campo-Del VL, Hernandez-Maraver D, Rodriguez-Vigil B, Jover-Diaz R, et al. Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 55(5):567-75.

- (33) van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* (2010) 20(6):1456-67.
- (34) Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective. *J Nucl Med* (2001) 42(4):609-10.
- (35) Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H, Tokita N, Nakamura H, Kanakura Y, et al. Whole-body hybrid PET with 18F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* (2001) 42(4):601-8.
- (36) Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37(1):181-200.
- (37) Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) 42(2):328-54.
- (38) Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* (2014) %20;32(27):3059-68.
- (39) Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* (2016) 127(12):1531-8.
- (40) Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. *Leuk Lymphoma* (2014) 55(1):31-7.

- (41) Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoﬀ AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* (1999) 213(2):521-5.
- (42) Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* (2015) 13(5):554-86.
- (43) Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* (2014) 32(27):3048-58.
- (44) Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* (2005) 237(3):1038-45.
- (45) Jimenez Londono GA, Garcia Vicente AM, Poblete Garcia VM, Amo-Salas M, Calle PC, Ibanez GA, et al. Basal (18)F-FDG PET/CT in follicular lymphoma: A comparison of metabolic and clinical variables in the prognostic assessment. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* (2016) 35(5):298-305.
- (46) Novelli S, Briones J, Flotats A, Sierra J. PET/CT Assessment of Follicular Lymphoma and High Grade B Cell Lymphoma - Good Correlation with Clinical and Histological Features at Diagnosis. *Adv Clin Exp Med* (2015) 24(2):325-30.
- (47) Akkas BE, Vural GU. Standardized uptake value for (18)F-fluorodeoxyglucose is correlated with a high International Prognostic Index and the presence of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* (2014) 33(3):148-52.
- (48) Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, Dubois SV, Nievelstein RA, Kwee TC. CT-based versus FDG-PET/CT-based NCCN international prognostic index risk stratification in DLBCL. *J Natl Compr Canc Netw* (2015) 13(2):171-6.

- (49) Meignan M, Itti E, Gallamini A, Younes A. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) 42(4):623-33.
- (50) Povoski SP, Hall NC, Murrey DA, Jr., Wright CL, Martin EW, Jr. Feasibility of a multimodal (18)F-FDG-directed lymph node surgical excisional biopsy approach for appropriate diagnostic tissue sampling in patients with suspected lymphoma. *BMC Cancer* (2015) 15:378. doi: 10.1186/s12885-015-1381-z.:378-1381.
- (51) Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Fuster D, Paredes P, et al. [The value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of diffuse large B-cell lymphoma]. *Med Clin (Barc)* (2007) 129(18):688-93.
- (52) la FC, Hundt W, Brockel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2006) 33(12):1417-25.
- (53) Casulo C, Schoder H, Feeney J, Lim R, Maragulia J, Zelenetz AD, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* (2013) 54(10):2163-7.
- (54) Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* (2008) 113(4):578-90.
- (55) Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schoder H, Rademaker J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology* (2015) 276(2):323-38.
- (56) Chalaye J, Luciani A, Enache C, Beaussart P, Lhermite C, Evangelista E, et al. Clinical impact of contrast-enhanced computed tomography combined with

low-dose (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on routine lymphoma patient management. *Leuk Lymphoma* (2014) 55(12):2887-92.

- (57) van Hamersvelt HP, Kwee TC, Fijnheer R, Beek FJ, de Klerk JM, Nievelstein RA. Can full-dose contrast-enhanced CT be omitted from an FDG-PET/CT staging examination in newly diagnosed FDG-avid lymphoma? *J Comput Assist Tomogr* (2014) 38(4):620-5.
- (58) An YS, Yoon JK, Lee SJ, Jeong SH, Lee HW. Clinical significance of post-treatment 18F-fluorodeoxyglucose uptake in cervical lymph nodes in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur Radiol* (2016) 26(12):4632-9.
- (59) Gallamini A, Borra A. Role of PET in lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* (2014) 15(2):248-61.
- (60) Bhojwani D, McCarville MB, Choi JK, Sawyer J, Metzger ML, Inaba H, et al. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* (2015) 168(6):845-53.
- (61) Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* (2014) 32(17):1769-75.
- (62) Dabaja BS, Phan J, Mawlawi O, Medeiros LJ, Etzel C, Liang FW, et al. Clinical implications of positron emission tomography-negative residual computed tomography masses after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* (2013) 54(12):2631-8.
- (63) Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* (2016) 128(21):2489-96.

- (64) Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* (2004) 232(3):823-9.
- (65) Omur O, Baran Y, Oral A, Ceylan Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagn Interv Radiol* (2014) 20(2):185-92.
- (66) Rini JN, Leonidas JC, Tomas MB, Palestro CJ. 18F-FDG PET versus CT for evaluating the spleen during initial staging of lymphoma. *J Nucl Med* (2003) 44(7):1072-4.
- (67) de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* (2009) 192(3):745-53.
- (68) Perry C, Lerman H, Joffe E, Sarid N, Amit O, Avivi I, et al. The Value of PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Patients With Follicular Lymphoma. *Medicine (Baltimore)* (2016) 95(9):e2910.
- (69) Liang JH, Sun J, Wang L, Fan L, Chen YY, Qu XY, et al. Prognostic significance of bone marrow infiltration detected by PET-CT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. *Oncotarget* (2016) 7(14):19072-80.
- (70) Asenbaum U, Nolz R, Karanikas G, Furtner J, Woitek R, Staudenherz A, et al. Evaluation of [18F]-FDG-Based Hybrid Imaging Combinations for Assessment of Bone Marrow Involvement in Lymphoma at Initial Staging. *PLoS One* (2016) 11(10):e0164118.
- (71) Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubreau M, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic

performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* (2013) 54(8):1244-50.

- (72) Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* (2005) 46(6):958-63.
- (73) Gheysens O, Thielemans S, Morscio J, Boeckx N, Goffin KE, Deroose CM, et al. Detection of bone marrow involvement in newly diagnosed post-transplant lymphoproliferative disorder: (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography versus bone marrow biopsy. *Leuk Lymphoma* (2016) 57(10):2382-8.
- (74) Jackson AE, Smeltzer JP, Habermann TM, Jones JM, Burnette B, Ristow K, et al. The utility of restaging bone marrow biopsy in PET-negative patients with diffuse large B-cell lymphoma and baseline bone marrow involvement. *Am J Hematol* (2014) 89(9):865-7.
- (75) El-Galaly TC, D'Amore F, Mylam KJ, de Nully BP, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* (2012) %20;30(36):4508-14.
- (76) Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, Dubois SV, Nievelstein RA, de Klerk JM. Direct comparison of visual and quantitative bone marrow FDG-PET/CT findings with bone marrow biopsy results in diffuse large B-cell lymphoma: does bone marrow FDG-PET/CT live up to its promise? *Acta Radiol* (2015) 56(10):1230-5.
- (77) Kim HY, Kim JS, Choi DR, Kim HS, Kwon JH, Jang GD, et al. The Clinical Utility of FDG PET-CT in Evaluation of Bone Marrow Involvement by Lymphoma. *Cancer Res Treat* (2015) 47(3):458-64.

- (78) Barrington SF, Mikhaeel NG. PET Scans for Staging and Restaging in Diffuse Large B-Cell and Follicular Lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* (2016) 11(3):185-95.
- (79) El KF, Bou-Orm IR, Ghosn M, Kattan J, Farhat F, Ibrahim T, et al. PET/CT Scanner and Bone Marrow Biopsy in Detection of Bone Marrow Involvement in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *PLoS One* (2017) 12(1):e0170299.
- (80) Avigdor A. Staging DLBCL: bone marrow biopsy or PET-CT? *Blood* (2013) 122(1):4-5.
- (81) Cortes-Romera M, Sabate-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, Climent-Esteller F, Serrano-Maestro A, Gamez-Cenzano C, et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clin Nucl Med* (2014) 39(1):e46-e52.
- (82) Lee Y, Hwang KH, Hong J, Park J, Lee JH, Ahn JY, et al. Usefulness of (18)F-FDG PET/CT for the Evaluation of Bone Marrow Involvement in Patients with High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging* (2012) 46(4):269-77.
- (83) Cetin G, Cikrikcioglu MA, Ozkan T, Karatoprak C, Ar MC, Eskazan AE, et al. Can Positron Emission Tomography and Computed Tomography Be a Substitute for Bone Marrow Biopsy in Detection of Bone Marrow Involvement in Patients with Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma? *Turk J Haematol* (2015) 32(3):213-9.
- (84) Adams HJ, Kwee TC, de KB, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41(3):565-74.
- (85) Obuchowski NA, Zepp RC. Simple steps for improving multiple-reader studies in radiology. *AJR Am J Roentgenol* (1996) 166(3):517-21.

- (86) Fletcher BD, Glicksman AS, Gieser P. Interobserver variability in the detection of cervical-thoracic Hodgkin's disease by computed tomography. *J Clin Oncol* (1999) 17(7):2153-9.
- (87) Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37(10):1824-33.
- (88) Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Vera P, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) 40(9):1312-20.
- (89) Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* (2012) 30(35):4317-22.
- (90) Han EJ, JH O, Yoon H, Jung SE, Park G, Choi BO, et al. FDG PET/CT response in diffuse large B-cell lymphoma: Reader variability and association with clinical outcome. *Medicine (Baltimore)* (2016) 95(39):e4983.
- (91) Ceriani L, Barrington S, Biggi A, Malkowski B, Metser U, Versari A, et al. Training improves the interobserver agreement of the expert positron emission tomography review panel in primary mediastinal B-cell lymphoma: interim analysis in the ongoing International Extranodal Lymphoma Study Group-37 study. *Hematol Oncol* (2016) :10.
- (92) Kluge R, Chavdarova L, Hoffmann M, Kobe C, Malkowski B, Montravers F, et al. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma. *PLoS One* (2016) 11(3):e0149072.

- (93) Tsuji K, Kishi S, Tsuchida T, Yamauchi T, Ikegaya S, Urasaki Y, et al. Evaluation of staging and early response to chemotherapy with whole-body diffusion-weighted MRI in malignant lymphoma patients: A comparison with FDG-PET/CT. *J Magn Reson Imaging* (2015) 41(6):1601-7.
- (94) Regacini R, Puchnick A, Shigueoka DC, Iared W, Lederman HM. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus FDG-PET/CT for initial lymphoma staging: systematic review on diagnostic test accuracy studies. *Sao Paulo Med J* (2015) 133(2):141-50.
- (95) Kwee TC, Vermoolen MA, Akkerman EA, Kersten MJ, Fijnheer R, Ludwig I, et al. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: comparison with CT in a prospective multicenter study. *J Magn Reson Imaging* (2014) 40(1):26-36.
- (96) Littooij AS, Kwee TC, Barber I, Granata C, Vermoolen MA, Enriquez G, et al. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard. *Eur Radiol* (2014) 24(5):1153-65.
- (97) Heacock L, Weissbrot J, Raad R, Campbell N, Friedman KP, Ponzio F, et al. PET/MRI for the evaluation of patients with lymphoma: initial observations. *AJR Am J Roentgenol* (2015) 204(4):842-8.
- (98) Sher AC, Seghers V, Paldino MJ, Dodge C, Krishnamurthy R, Krishnamurthy R, et al. Assessment of Sequential PET/MRI in Comparison With PET/CT of Pediatric Lymphoma: A Prospective Study. *AJR Am J Roentgenol* (2016) 206(3):623-31.
- (99) Atkinson W, Catana C, Abramson JS, Arabasz G, McDermott S, Catalano O, et al. Hybrid FDG-PET/MR compared to FDG-PET/CT in adult lymphoma patients. *Abdom Radiol (NY)* (2016) 41(7):1338-48.

- (100) de JA, Kwee TC, de Klerk JM, Adam JA, de KB, Fijnheer R, et al. Relationship between pretreatment FDG-PET and diffusion-weighted MRI biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 4(3):231-8.
- (101) Balbo-Mussetto A, Cirillo S, Bruna R, Gueli A, Saviolo C, Petracchini M, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: a valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma. *Clin Radiol* (2016) 71(3):271-9.
- (102) Albano D, Patti C, Lagalla R, Midiri M, Galia M. Whole-body MRI, FDG-PET/CT, and bone marrow biopsy, for the assessment of bone marrow involvement in patients with newly diagnosed lymphoma. *J Magn Reson Imaging* (2016) :10.
- (103) Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* (2011) 32(6):984-92.

10.ANEXOS

ANEXO I. APARTADO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA NUCLEAR EN LA PLATAFORMA WEB

Ensayo Clínico Controlado. Estudio multicéntrico.

Consulta de datos - Radiología

Puede seleccionar un caso de la lista de casos ya asignados y rellenar o modificar los datos introducidos.

Estos datos estarán a su disposición para ser modificados o completados.

Seleccione el identificador ID de un caso asignado

Seleccione un ID de caso ▼

Introducir o editar datos

Púselo para editar los datos del caso seleccionado.

Randomización TC ▼

Diagnóstico CIE 10

Fecha de CI

Adenopatías cervicales

Adenopatías axilares

Adenopatías mediastínicas

Adenopatías mesentéricas

Adenopatías para aórticas

Adenopatías inguinales

Afectación extraganglionar

Estadio AnnArbor

Estadio AnnArbor

Seleccione una respuesta ▼

Cancelar

Púselo para regresar
(los cambios se **desechan**).

Guardar datos

Púselo para guardar los cambios
(los cambios se **guardan**).

Randomización	TC ▼
Diagnóstico CIE 10	▼
Fecha de CI	

Adenopatías cervicales

Acceso rápido: Ninguna localización

		Tamaño
Pre-auricular derecho	No ▼	
Pre-auricular izquierdo	No ▼	
Cervical superior derecho	No ▼	
Cervical superior izquierdo	No ▼	
Cervical medio o inferior derecho	No ▼	
Cervical medio o inferior izquierdo	No ▼	
Cervical posterior derecho	No ▼	
Cervical posterior izquierdo	No ▼	
Supraclavicular derecho	No ▼	
Supraclavicular izquierdo	No ▼	
Submandibular derecho	No ▼	
Submandibular izquierdo	No ▼	

Adenopatías axilares

		Tamaño
Axilar derecho	Indeterminado ▼	
Axilar izquierdo	Seleccione una respuesta ▼	

[Adenopatías mediastínicas](#)

[Adenopatías mesentéricas](#)

[Adenopatías para aórticas](#)

[Adenopatías inguinales](#)

[Afectación extraganglionar](#)

[Estadio AnnArbor](#)

Adenopatías mediastínicas

Acceso rápido: Ninguna localización

		Tamaño
Paratraqueal derecho	No	
Paratraqueal izquierdo	No	
Mediastino	No	
Hiliar derecho	No	
Hiliar izquierdo	No	
Retrocrural derecho	No	
Retrocrural izquierdo	No	

Adenopatías mesentéricas

Acceso rápido: Ninguna localización

		Tamaño
Celiaca	No	
Hilio esplénico	No	
Hilio hepático	No	
Mesentericas	No	

Adenopatías para aórticas

Acceso rápido: Ninguna localización

		Tamaño
Para aórtica derecho	No	
Para aórtica izquierdo	No	
Ilíaca común derecho	No	
Ilíaca común izquierdo	No	
Ilíaca externa derecho	No	
Ilíacas externa izquierdo	No	

Adenopatías inguinales

Acceso rápido: Ninguna localización

		Tamaño
Inguinal derecho	No	
Inguinal izquierdo	No	
Femoral derecho	No	
Femoral izquierdo	No	

Afectación extraganglionar

Acceso rápido: Ninguna localización

Bazo	No ▼
Hígado	No ▼
Médula ósea	No ▼
Pulmón	No ▼
Pleura	No ▼
Tracto GI	No ▼
Tracto GU	No ▼
Piel	No ▼
Hueso	No ▼
Sistema nervioso	No ▼
Waldeyer	No ▼

Estadio AnnArbor

Estadio AnnArbor

Seleccione una respuesta ▼

ANEXO II. APARTADO DE HEMATOLOGÍA EN LA PLATAFORMA WEB

Datos

Fecha de nacimiento	<input type="text"/>
Sexo	Selecione una respuesta ▼
Diagnóstico CIE 10	Selecione una respuesta ▼
Fecha CI	<input type="text"/>
Randomización	▼
Peso (kg)	<input type="text"/>
Talla (cm)	<input type="text"/>
ECOG	Selecione una respuesta ▼
Síntoma B	Selecione una respuesta ▼
B BETA 2-micr	Selecione una respuesta ▼
LDH	Selecione una respuesta ▼
Albúmina (g/dl)	<input type="text"/>
Hb (g/dl)	<input type="text"/>
Leucocitos	<input type="text"/>
Linfocitos	<input type="text"/>
Afectación ganglionar	Selecione una respuesta ▼
Bulky (10 cm)	Selecione una respuesta ▼

Tratamiento

Estadio AnnArbor	Selecione una respuesta ▼
Índices pronósticos	Selecione una respuesta ▼
Respuesta	Selecione una respuesta ▼
Tratamiento	Selecione una respuesta ▼
Especificar quimioterapia	<input type="text"/>
Comentario	<input type="text"/>

Afectación extraganglionar

	Acceso rápido:	<input type="text" value="Ninguna localización"/>
Afectación extraganglionar		Selecione una respuesta ▼
Afectación Waldeyer		Selecione una respuesta ▼
Afectación hígado		Selecione una respuesta ▼
Afectación bazo		Selecione una respuesta ▼
Afectación pleura		Selecione una respuesta ▼
Afectación pulmón		Selecione una respuesta ▼
Afectación hueso		Selecione una respuesta ▼
Afectación piel		Selecione una respuesta ▼
Afectación médula		Selecione una respuesta ▼
Afectación LCR		Selecione una respuesta ▼
Afectación sistema nervioso		Selecione una respuesta ▼
Afectación GI		Selecione una respuesta ▼
Afectación GU		Selecione una respuesta ▼
Otras localizaciones		Selecione una respuesta ▼

Estas son las respuestas para seleccionar en algunos campos relevantes.

ECOG	Seleccione una respuesta ▼
	Seleccione una respuesta
	0
	1
	2
	3
	4
	5

B BETA 2-micr	Seleccione una respuesta ▼
	Seleccione una respuesta
	No
	Elevada

Síntoma B	Seleccione una respuesta ▼
	Seleccione una respuesta
	Si
	No

LDH	Seleccione una respuesta ▼
	Seleccione una respuesta
	No
	Elevada

Afectación ganglionar	Seleccione una respuesta ▼
	Seleccione una respuesta
	No
	Unilateral
	Bilateral

Tratamiento	Seleccione una respuesta ▼
	Seleccione una respuesta
	Quimioterapia
	Radioterapia
	Quimioterapia + Radioterapia

Bulky (10 cm)	Seleccione una respuesta ▼ Seleccione una respuesta Si No Lugar
---------------	---

Afectación Waldeyer	Seleccione una respuesta ▼ Seleccione una respuesta Si No Sospecha en Rx Sospecha en histología Seleccione una respuesta ▼
Afectación hígado	Seleccione una respuesta ▼
Afectación bazo	Seleccione una respuesta ▼
Afectación pleura	Seleccione una respuesta ▼
Afectación pulmón	Seleccione una respuesta ▼
Afectación hueso	Seleccione una respuesta ▼

Estadio AnnArbor	Seleccione una respuesta ▼ Seleccione una respuesta I II III IV
------------------	--

Índices pronósticos	Seleccione una respuesta ▼ Seleccione una respuesta IPI FLIPI IH
---------------------	--

Respuesta	Seleccione una respuesta ▼ Seleccione una respuesta RC RP EE PE
-----------	--

Tratamiento	Seleccione una respuesta ▼ Seleccione una respuesta Quimioterapia Radioterapia Quimioterapia + Radioterapia
-------------	---

ANEXO III. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



Título del Estudio

Evaluación de la Técnica Tomografía Computarizada Multidetector 64 frente a la PET/CT en el estudio clínico de los pacientes y su estudio de Coste-efectividad: Estudio multicéntrico.

Le invitamos a participar, de manera completamente voluntaria, en un estudio que va a ser realizado en personas que, como usted, presentan un linfoma que hay que estudiar su extensión antes de iniciar el tratamiento.

En su hospital el responsable del estudio es el Dr./Dra.:

Antes de confirmar su participación es importante que entienda en qué consiste. Para ello lea atentamente este documento y realice a su médico las preguntas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio

Recientemente, se ha desarrollado un método diagnóstico denominado PET-18FDG

(tomografía por Emisión de Positrones con 18-Flúor Deoxiglucosa), que permite detectar la existencia de lesiones de naturaleza maligna. Para conocer con precisión la existencia de estas lesiones, se emplea convencionalmente la TC (Tomografía Computarizada).

El estudio actual consiste en valorar la nueva técnica PET/CT en pacientes que han sido diagnosticados de linfoma, ofreciendo la ventaja de conocer en una sola exploración, la extensión de la malignidad y la localización. Si usted está de acuerdo, podría participar en este estudio.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre de participar o no en el estudio. Su decisión no influirá sobre los tratamientos que esté recibiendo en la actualidad o que recibirá en un futuro. En caso de que rechace participar no tendrá que dar ningún tipo de explicación y ello, en ningún caso, afectará a su relación con su médico ni a su atención médica posterior. Si está de acuerdo en participar, se le pedirá su consentimiento por escrito y se le entregará una copia del mismo para que la guarde.

Procedimientos del estudio

Deberá permanecer en ayunas durante al menos 4 horas (previas a la realización de la exploración), si bien puede beber agua y tomar medicamentos si los precisa. Durante las horas previas a la exploración no debe hacer ejercicio y permanecerá en una sala en silencio relativo. Si es usted diabético se le realizará antes de la prueba una determinación de glucosa en sangre por su seguridad. Igualmente, si tiene antecedentes personales de insuficiencia renal, deberá advertirlo al personal del servicio. La inyección del isótopo 18-FDG no interfiere con otras medicaciones y éste es eliminado del organismo en pocas horas. Debido a la dosis de radiación administrada, la prueba no podrá realizarse en caso de estar embarazada.

El tratamiento que va a recibir por su patología no sufrirá retraso en ningún caso.

Posibles beneficios y riesgos

En estudios previos realizados en otros Hospitales, se estima que esta nueva técnica puede mostrarse, en un futuro próximo, de mayor ayuda diagnóstica de la extensión de la enfermedad que Ud padece y por ello otros pacientes como Ud podrían beneficiarse próximamente.

El tratamiento que va a recibir para su patología no sufrirá retraso en ningún caso, tanto si decide participar como si prefiere no hacerlo. Si a lo largo del estudio dispusiéramos de información nueva sobre cualquier dato relevante que pudiera incluir en su decisión de participar o continuar en el mismo, Ud será debidamente informado por el investigador.

Confidencialidad

El médico que participe en el estudio recogerá en un cuaderno con un código numérico distintivo información suya. La recolección y análisis posterior de todos estos datos se realizará garantizando estrictamente su confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Un Comité Ético independiente ha revisado los objetivos del estudio y ha dado su aprobación favorable para su realización.

ANEXO IV FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio

Evaluación de la Técnica Tomografía Computarizada Multidetector 64 frente a la PET/CT en el estudio clínico de los pacientes y su estudio de Coste-efectividad: Estudio multicéntrico.

Yo, D./Dña (Nombre y los dos apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficientemente información sobre el estudio

He hablado con D./Dña ... (Nombre y los dos apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio

Fecha

Firma del participante

ANEXO V. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ^{18}F FDG PET/CT

Hospital Clínico San Carlos



SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PET/TAC CON CONTRASTE YODADO INTRAVENOSO

PRUEBA A REALIZAR:

D./Dña. _____, como paciente (o representante del paciente D./Dña. _____), manifiesto que he sido informado/a por el Dr. _____ de los siguientes aspectos:

*** Procedimiento:**

Se solicita mi consentimiento para realizar una exploración que utiliza rayos X para estudiar el interior del cuerpo. Como parte de la exploración es necesaria la administración de un medio de contraste yodado. Esta sustancia se inyecta por una vena y permite ver mejor algunos órganos internos y estudiar si presentan lesiones y de qué tipo son éstas. También administraremos por vía intravenosa un isótopo radiactivo (^{18}F -FDG) que no produce efectos secundarios ni reacciones adversas.

Los médicos que me atienden han solicitado esta prueba para obtener una información que ayudará a comprender y tratar mejor mi enfermedad.

***Alternativas:**

En mi casa particular se ha considerado que ésta es la prueba diagnóstica ,as adecuada, aunque existen otras pruebas alternativas que no necesitan administrar contraste yodado intravenoso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico.

*** Riesgos:**

En la mayoría de los casos, la inyección del contraste iodado sólo produce la molestia de la punción, aunque a veces pueden aparecer efectos desagradables como sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, picores o erupción en la piel. En otras ocasiones, el contraste puede salirse de la vena produciendo hinchazón y molestias locales. Estas reacciones generalmente no necesitan tratamiento o bien se corrigen fácilmente con medicación adecuada.

Más raramente (en cuatro de cada diez mil pacientes), pueden aparecer efectos más graves, que necesiten tratamientos más complicados y que pueden causar algún daño, como aparición de dificultad para respirar, arritmia del corazón, convulsiones, alteraciones del funcionamiento de los riñones o pérdida de conciencia. En casos excepcionales, se puede producir la muerte.

Para intentar en lo posible prevenir estos riesgos, es importante que comunique si se me han realizado previamente estudios con contraste yodado y si tuve alguna reacción, además de si tengo alguna alergia a medicamentos u otras sustancias o cualquier enfermedad conocida, especialmente del corazón, asma o alteraciones del riñón. A pesar de ello, entiendo que no existe ninguna prueba que permita conocer en qué personas se va a producir una reacción alérgica.

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado de salud previo, edad, etc.) son:

Atención Especializada. Área 7
Prof. Martín Lagos, s/n
Tels.: 91 3303000 - 91 3303001
28040 MADRID

Antes de firmar este consentimiento, si desea que le facilitemos más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato

será respetado. Conforme a lo dispuesto en la LOPD 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área AE con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área

DECLARO que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la exploración, para qué sirve, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibles alternativas. Por ello, libremente, doy mi **CONSENTIMIENTO** a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice la exploración descrita.

PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.

Observaciones del paciente:

Firma del paciente (familiar o representante, en caso de incapacidad):

Fdo: _____



Fecha: _____

Firma del médico (médico que informa):

Fdo: _____

Fecha: _____

ANEXO VI. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO CONTRASTE INTRAVENOSO

 Comunidad de Madrid  La Suma de Todos	ETIQUETA	
	(EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)	
	NOMBRE:	
	PROCEDENCIA(CAMA) :	NHC :
FECHA :/...../		
.....GÉNERO :		
CONSENTIMIENTO INFORMADO SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO		
PROCEDIMIENTO: PRUEBAS CON CONTRASTE INTRAVENOSO		

¿Qué le vamos a hacer?

1. Descripción del procedimiento

- **En qué consiste:** Para obtener un correcto diagnóstico de su padecimiento es necesaria la realización de una exploración que emplea Rayos X (radiaciones ionizantes), como el escáner (TC), , etc. Con estas técnicas, para observar con mayor claridad sus órganos internos y saber si presentan lesiones, puede ser necesaria la inyección de una sustancia, (medio de contraste yodado).
- **Cómo se realiza:** Los medios de contraste se inyectan por una vena.
- **Cuánto dura:** Su duración es variable, según la zona del cuerpo que se estudie o el tipo de lesión que se observe. De forma general, entre 10 y 30 minutos, durante los cuales es fundamental no moverse y seguir las indicaciones del personal cualificado que lo realiza.

2. Qué objetivos persigue: **Obtener información importante acerca de la presencia o**

ausencia, localización y características de posibles lesiones internas, que permitan el diagnóstico médico de su dolencia, y gracias a ello, su tratamiento.

¿Qué riesgos tiene?

1. Riesgos generales:

Por la técnica : En la gran mayoría de los casos (más del 96 %), esta inyección no produce molestia alguna, salvo la de la punción. Excepcionalmente, puede salirse de la vena provocando hinchazón y molestias locales pasajeras.

Por el medio de contraste : Los medios de contraste yodados son de las sustancias más seguras que se utilizan en Medicina.

- Reacciones leves : la mayoría de los efectos adversos son de este tipo, aunque sólo ocurren en el 3% de los casos, y consisten en sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, mareos, picores o enrojecimientos en la piel. Estos síntomas, aunque son desagradables, o no precisan tratamiento o se corrigen fácilmente con la medicación adecuada.
- Reacciones graves: se dan en aproximadamente 4 de cada 10.000 personas a las que se administra contraste. En ellas se incluyen la dificultad respiratoria, alteraciones del ritmo cardíaco, convulsiones, insuficiencia renal y pérdida de conciencia. Generalmente se corrigen con tratamiento adecuado.
- Excepcionalmente, una de cada 75.000 / 100.000 exploraciones puede poner en peligro la vida del paciente.

USTED DEBE SABER QUE NO EXISTE NINGUNA PRUEBA PREVIA QUE PERMITA CONOCER EN QUÉ PERSONAS SE VA A PRODUCIR UNA REACCIÓN.

ES MUY IMPORTANTE QUE NOS AVISE ANTES DE LA PRUEBA SI :

- Puede estar embarazada o si está en período de lactancia.
- Ha tenido previamente una reacción a un medio de contraste o a algún otro medicamento, ya que aumentan las posibilidades de que vuelva a suceder.
- Es asmático o padece otras alergias severas, enfermedades importantes del

corazón, insuficiencia renal o funcionamiento excesivo del tiroides (hipertiroidismo).

- Otros:
.....

2. Riesgos personalizados:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

El diagnóstico de su posible enfermedad.

¿Qué otras alternativas hay?

Aunque en casos concretos pueden existir otras opciones diagnósticas que no necesiten contraste intravenoso, la información obtenida suele ser menor o incluso insuficiente. Usted puede optar por no realizarse la prueba, asumiendo las consecuencias de dicha decisión.

Observaciones:.....
.....

¿Nos autoriza?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado. Conforme a lo dispuesto en la LOPD 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área AE con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área

Declaraciones y firmas

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su

consentimiento.

1. Relativo al paciente:

D./D.ª con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Firma del paciente

Fecha: / /

2. Relativo al médico:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha: / /

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./Dª. con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: / /